

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL

DÉVELOPPEMENT ET VALIDATION D'UNE MÉTHODE
D'ÉCHANTILLONNAGE ET D'ANALYSE POUR L'ÉVALUATION
GLOBALE DES AMINES EN MILIEU DE TRAVAIL

MÉMOIRE
PRÉSENTÉ
COMME EXIGENCE PARTIELLE
DE LA MAÎTRISE EN CHIMIE

PAR
MATHIEU FOURNIER

SEPTEMBRE 2006

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL
Service des bibliothèques

Avertissement

La diffusion de ce mémoire se fait dans le respect des droits de son auteur, qui a signé le formulaire *Autorisation de reproduire et de diffuser un travail de recherche de cycles supérieurs* (SDU-522 – Rév.01-2006). Cette autorisation stipule que «conformément à l'article 11 du Règlement no 8 des études de cycles supérieurs, [l'auteur] concède à l'Université du Québec à Montréal une licence non exclusive d'utilisation et de publication de la totalité ou d'une partie importante de [son] travail de recherche pour des fins pédagogiques et non commerciales. Plus précisément, [l'auteur] autorise l'Université du Québec à Montréal à reproduire, diffuser, prêter, distribuer ou vendre des copies de [son] travail de recherche à des fins non commerciales sur quelque support que ce soit, y compris l'Internet. Cette licence et cette autorisation n'entraînent pas une renonciation de [la] part [de l'auteur] à [ses] droits moraux ni à [ses] droits de propriété intellectuelle. Sauf entente contraire, [l'auteur] conserve la liberté de diffuser et de commercialiser ou non ce travail dont [il] possède un exemplaire.»

REMERCIEMENTS

Mes remerciements vont d'abord au professeur Huu Van Tra de l'Université du Québec à Montréal (UQÀM) et à messieurs Claude Ostiguy et Jacques Lesage de l'Institut de Recherche Robert-Sauvé en Santé et en Sécurité du Travail (IRSST) pour l'encadrement de ce projet. J'aimerais les remercier pour la confiance qu'ils m'ont accordée et pour les nombreux conseils et encouragements qu'ils m'ont donnés tout au long de ce projet. L'équipe qu'ils forment m'a permis de profiter au mieux des forces de chacun et de m'améliorer beaucoup, non seulement en tant que chimiste, mais aussi en tant que personne.

Je me dois aussi de remercier le personnel technique de l'IRSST et le personnel de soutien de l'UQÀM pour leur aide et leurs conseils apportés dans la réalisation des travaux.

J'aimerais de plus remercier l'IRSST et l'UQAM pour le soutien financier et instrumental accordé pour la réalisation de ce projet.

Je remercie grandement l'IRSST pour m'avoir permis de me consacrer à temps plein sur mes recherches, en m'accordant une bourse d'études supérieures.

Enfin, plusieurs personnes ont participé, directement ou indirectement, à la réalisation de ce projet. Je remercie donc ces collaborateurs qui m'ont permis d'avancer un peu plus loin, mais aussi ma conjointe, ma famille et mes amis qui m'ont toujours soutenu dans l'atteinte de mes objectifs.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES FIGURES	VI
LISTE DES TABLEAUX.....	VIII
LISTE DES ABRÉVIATIONS, SIGLES ET ACRONYMES.....	X
LISTE DES SYMBOLES	XI
RÉSUMÉ.....	XII
1 INTRODUCTION.....	1
1.1 Utilisation des amines en milieu de travail	1
1.2 Effets sur la santé et réglementation	2
1.3 Méthodes actuellement utilisées pour l'analyse des amines.....	4
1.4 Objectifs généraux de cette étude.....	8
1.5 Critères nécessaires au développement de la méthode.....	9
1.5.1 Choix des amines.....	9
1.5.2 Approche globale à l'évaluation de l'exposition.....	11
1.5.3 Sélection du système d'échantillonnage.....	12
1.5.4 Choix du réactif.....	14
1.5.5 Analyse et quantification.....	15
1.6 Principe général de la méthode.....	16
1.6.1 Génération et prélèvement des amines dans l'air	16
1.6.2 Désorption et analyse des dérivés.....	17
1.7 Détermination des incertitudes étendues.....	19

2	MATÉRIEL ET MÉTHODE.....	20
2.1	Produits chimiques	20
2.2	Synthèse des dérivés dansylés des amines.....	21
2.2.1	Amines primaires et secondaires hydrosolubles.....	21
2.2.2	Étalon interne	23
2.3	Caractérisation et analyse des étalons synthétisés	24
2.4	Choix du réactif d'échantillonnage	24
2.4.1	Préparation des filtres de chlorure de dansyle	25
2.4.2	Préparation des filtres d'acide sulfurique	25
2.4.3	Préparation du mélange des sept amines	26
2.4.4	Génération des amines dans l'air.....	26
2.4.5	Désorption et dérivation des filtres échantillonnés.....	27
2.4.6	Échantillonnage avec les barboteurs.....	27
2.5	Effet de l'ajout de l'étalon interne sur l'échantillonnage.....	28
2.6	Validation du système d'échantillonnage optimal	29
2.7	Validation de l'efficacité de dérivation	29
2.8	Validation de la méthode de désorption.....	30
2.9	Validation des méthodes analytiques	31
2.9.1	Solutions mères des étalons d'amines	31
2.9.2	Méthode de routine.....	32
2.9.3	Méthode simultanée.....	34
2.9.4	Méthode à haute sensibilité	36
3	RÉSULTATS ET DISCUSSION	38
3.1	Synthèse et caractérisation des étalons	38
3.1.1	Synthèse des étalons	38
3.1.2	Identification des étalons.....	40
3.1.3	Pureté des étalons	40
3.1.4	Taux de solvant résiduel dans les étalons.....	41

3.2	Validation des méthodes analytiques	41
3.2.1	Méthode de routine.....	41
3.2.2	Méthode simultanée.....	45
3.2.3	Méthode à haute sensibilité	49
3.3	Validation de l'efficacité de dérivation	57
3.4	Validation de la méthode de désorption.....	61
3.5	Limitation des analyses de routine	63
3.6	Choix du réactif d'échantillonnage	65
3.7	Effet de l'ajout de l'étalon interne sur l'échantillonnage.....	69
3.8	Validation du système d'échantillonnage optimal	71
3.9	Performances de la méthode en fonction de l'analyse.....	74
4	CONCLUSION.....	77
5	PERSPECTIVES.....	78
APPENDICE A.....		79
Normes et annotations des amines listées dans le RSST		
APPENDICE B.....		83
Spectres des dérivés dansylés synthétisés analysés par résonance magnétique nucléaire du proton		
APPENDICE C.....		91
Spectres des dérivés dansylés synthétisés analysés par spectrométrie de masse en tandem		
APPENDICE D.....		100
Chromatogrammes obtenus lors des différentes étapes de la méthode		
RÉFÉRENCES.....		109

LISTE DES FIGURES

Figure 1.1 Utilisations répertoriées des différentes amines classées par secteurs d'activité économique.....	1
Figure 1.2 Distribution des amines régies par le RSST.....	3
Figure 1.3 Principaux agents de dérivation des amines.....	5
Figure 1.4 Étapes du processus d'évaluation de l'exposition aux amines.....	11
Figure 1.5 Dispositifs d'échantillonnage couramment utilisés en hygiène industrielle.....	13
Figure 1.6 Réaction de dérivation des amines avec le chlorure de dansyle.....	15
Figure 1.7 Système de génération utilisé pour générer les vapeurs d'amines.....	16
Figure 1.8 Réaction de formation de l'étalon interne.....	17
Figure 1.9 Schéma d'une trappe ionique précédée par un interface d'ionisation par électronébulisation (ESI).....	18
Figure 2.1 Résumé des synthèses des dérivés dansylés des différentes amines à l'étude.....	21
Figure 3.1 Mécanisme de dégradation en milieu acide des dérivés d'amines.....	39
Figure 3.2 Réaction secondaire observée pour les amines aromatiques.....	39
Figure 3.3 Patron de fragmentation principal des dérivés d'amine observé en CLHP/ESI-SM/SM.....	49
Figure 3.4 Patrons de fragmentations secondaires indésirables observés en CLHP/ESI-SM/SM.....	52
Figure 3.5 Patron de fragmentation spécifique aux alcoolamines observé en CLHP/ESI-SM/SM.....	53
Figure 3.6 Patron de fragmentation spécifique au dérivé MOPIP observé en CLHP/ESI-SM/SM.....	54
Figure 3.7 Taux de récupération moyens obtenus selon les différents systèmes d'échantillonnage.....	66
Figure 3.8 Mécanisme de la réaction entre le chlorure de dansyle et une amine.....	68
Figure 3.9 Taux de claquage moyens obtenus selon l'emplacement de l'étalon interne.....	70

Figure B.1 Spectre RMN ^1H du dérivé dansylé de la diéthanolamine.....	84
Figure B.2 Spectre RMN ^1H du dérivé dansylé de l'éthanolamine.....	85
Figure B.3 Spectre RMN ^1H du dérivé dansylé de la méthylamine.....	86
Figure B.4 Spectre RMN ^1H du dérivé dansylé de l'isopropylamine	87
Figure B.5 Spectre RMN ^1H du dérivé dansylé de la morpholine	88
Figure B.6 Spectre RMN ^1H du dérivé dansylé de la diméthylamine.....	89
Figure B.7 Spectre RMN ^1H du dérivé dansylé de l'aniline.....	90
Figure C.1 Spectre SM/SM du dérivé dansylé de la diéthanolamine.....	92
Figure C.2 Spectre SM/SM du dérivé dansylé de l'éthanolamine.....	93
Figure C.3 Spectre SM/SM du dérivé dansylé de la méthylamine.....	94
Figure C.4 Spectre SM/SM du dérivé dansylé de l'isopropylamine	95
Figure C.5 Spectre SM/SM du dérivé dansylé de la morpholine	96
Figure C.6 Spectre SM/SM du dérivé dansylé de la diméthylamine.....	97
Figure C.7 Spectre SM/SM du dérivé dansylé de l'aniline.....	98
Figure C.8 Spectre SM/SM du dérivé dansylé du MOPIP	99
Figure D.1 Chromatogrammes CLHP-UV des étalons de concentration équivalente à 1 VEMP	101
Figure D.2 Chromatogrammes CLHP-UV des essais de désorption à 1 VEMP	102
Figure D.3 Chromatogrammes CLHP-FL des étalons de concentration équivalente à 1 VEMP	103
Figure D.4 Chromatogrammes CLHP-FL des essais de désorption à 1 VEMP	104
Figure D.5 Chromatogrammes CLHP/ESI-SM des étalons de concentration équivalente à 0,1 VEMP	105
Figure D.6 Chromatogrammes CLHP/ESI-SM des essais de désorption à 1 VEMP	106
Figure D.7 Chromatogrammes CLHP/ESI-SM des essais d'échantillonnage à 1 VEMP.....	107
Figure D.8 Chromatogrammes CLHP/ESI-SM/SM des étalons de concentration équivalente à 0,001 VEMP	108

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1.1 Amines les plus susceptibles d'être retrouvées en milieu de travail québécois.....	10
Tableau 2.1 Masses d'amine nécessaires pour préparer 10 mL des solutions-mères équivalentes à 5 fois la VEMP de chaque amine	31
Tableau 2.2 Paramètres optimaux pour l'analyse par CLHP-UV/FL des dérivés dansylés des amines.....	33
Tableau 2.3 Paramètres optimaux pour l'analyse par CLHP/ESI-SM des dérivés dansylés des amines.....	35
Tableau 2.4 Paramètres de fragmentation pour l'analyse par CLHP/ESI-SM/SM des dérivés dansylés des amines.....	37
Tableau 3.1 Rendements réactionnels des dérivés des amines	38
Tableau 3.2 Paramètres statistiques obtenus lors de la validation de la méthode d'analyse de routine avec une détection par ultraviolet.....	42
Tableau 3.3 Paramètres statistiques obtenus lors de la validation de la méthode d'analyse de routine avec une détection par fluorescence	43
Tableau 3.4 Paramètres statistiques obtenus lors de la validation de la méthode d'analyse simultanée	45
Tableau 3.5 Atténuations de l'ionisation observées dans la méthode simultanée en fonction de l'amine.....	47
Tableau 3.6 Paramètres statistiques obtenus lors de la validation de la méthode d'analyse à haute sensibilité	55
Tableau 3.7 Paramètres statistiques obtenus lors de la validation de l'efficacité de dérivation	58
Tableau 3.8 Dérivations moyennes obtenues lors des premiers essais à des concentrations d'amines équivalentes à deux fois leurs VEMP	59
Tableau 3.9 Concentration en chlorure de dansyle de la solution de désorption nécessaire pour la dérivation de chacune des amines	60
Tableau 3.10 Paramètres statistiques obtenus lors de la validation de la méthode de désorption	62

Tableau 3.11 Taux de récupération obtenu lors de la désorption des amines en fonction du mode de détection.....	64
Tableau 3.12 Paramètres statistiques obtenus lors de la validation du système d'échantillonnage optimal	72
Tableau 3.13 Incertitudes étendues globales estimées selon le mode de détection lors de l'analyse	75
Tableau 3.14 Limites de quantification dans l'air selon le mode de détection lors de l'analyse	76
Tableau A.1 Normes et annotations des amines listées dans le RSST	80

LISTE DES ABRÉVIATIONS, SIGLES ET ACRONYMES

ACN	Acétonitrile
ASTM	<i>American Society for Testing and Materials</i>
CAS	<i>Chemical Abstract Service</i>
CLHP	Chromatographie en phase liquide à haute performance
CPG	Chromatographie en phase gazeuse
R ²	Coefficient de corrélation
DANS	Acide 1-(diméthylamino)-5-naphtalènesulfonique
d.i.	Diamètre interne
DIF	Détecteur d'ionisation de flamme
DNS-Cl	Chlorure de 5-diméthylaminonaphtalène-1-sulphonyle (chlorure de dansyle)
ESI	Interface d'ionisation par électronébulisation (de l'anglais <i>electrospray ionisation</i>)
FL	Détecteur à fluorescence
H ₂ O	Eau
HCl	Acide chlorhydrique
HCOOH	Acide formique
IRSST	Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail
ISO	Organisation internationale de normalisation (de l'anglais <i>International Standards Organisation</i>)
LD	Limite de détection
LQ	Limite de quantification
NaHCO ₃	Bicarbonate de sodium
NIOSH	<i>National Institute for Occupational Safety and Health</i>
NBD-Cl	4-Nitro-7-chlorobenzofurazane
NIT	1-Naphthylisothiocyanate
OSHA	<i>Occupational Safety and Health Administration</i>
RMN ¹ H	Résonance magnétique nucléaire du proton
RSST	Règlement sur la santé et la sécurité du travail
SM	Spectrométrie de masse
SST	Santé et sécurité du travail
$t_{(\alpha, \nu)}$	Facteur de Student, fonction de la certitude (α) et du nombre de degrés de liberté (ν)
T _{eb}	Température d'ébullition
TBP	Tributylphosphate
TGA	Analyse thermogravimétrique (de l'anglais <i>Thermogravimetric analysis</i>)
u	Incertitude
U	Incertitude étendue
UV	Détecteur ultraviolet
VEMP	Valeur d'exposition moyenne pondérée

LISTE DES SYMBOLES

°C	Degré Celsius
δ	Déplacement chimique (en ppm)
fmol	Femtomole
g	Gramme
L	Litre
psi	Livres par pouce carré (de l'anglais <i>pound per square inch</i>)
MHz	Mégahertz (10^6 Hz)
m ³	Mètre cube
μ g	Microgramme
μ L	Microlitre
μ m	Micromètre
mg	Milligramme
mL	Millilitre
mm	Millimètre
mmol	Millimole
ms	Milliseconde
min	Minute
ng	Nanogramme
nm	Nanomètre
N	Normalité
pg	Picogramme
%	Pourcentage
uma	Unité de masse atomique
V	Volt
Vpp	Volt (<i>peak to peak</i>)
v/v	Volume par volume

RÉSUMÉ

Les amines, dont plus de 60 sont réglementées au Québec, sont largement utilisées dans plusieurs secteurs industriels. Elles peuvent causer une grande variété de problèmes de santé chez les travailleurs exposés. L'évaluation de l'exposition professionnelle pose un défi puisque les méthodes disponibles d'échantillonnage et d'analyse sont spécifiques à une substance ou à la famille de cette substance et sont souvent compliquées à utiliser.

Le projet visait le développement d'un système d'échantillonnage et d'une méthode d'analyse pour la détermination simultanée de sept amines parmi les plus susceptibles d'être retrouvées dans les milieux de travail québécois incluant des amines aliphatiques, des amines aromatiques et des alcoolamines. Le système d'échantillonnage développé utilise des cassettes de 37 mm munies d'un filtre en fibres de verre imprégné d'acide sulfurique. Immédiatement après l'échantillonnage, le filtre est transféré dans une jarre contenant une solution de chlorure de dansyle. Ce réactif est utilisé pour la dérivation parce qu'il forme des sulfonamides aromatiques fluorescentes et faciles à protoner, permettant l'analyse subséquente par CLHP-UV/FL ou CLHP/ESI-SM. Le dérivé dansylé du 1-(2-méthoxyphényl)-pipérazine (MOPIP) a été utilisé comme étalon interne en étant directement ajouté sur un filtre lors de l'échantillonnage.

L'efficacité de récupération du système d'échantillonnage développé est près de 100 % pour toutes les amines avec des claquages inférieurs à 1 %. L'incertitude étendue de la méthode varie entre 10 % et 18 % selon l'amine et le mode de détection. L'analyse de routine des produits est possible jusqu'à des limites de quantification inférieures de l'ordre de 0,1 µg/mL. L'analyse à haute sensibilité permet, quant à elle, de diminuer les limites de quantification de deux ordres de grandeur. Cette nouvelle stratégie sera utile dans l'évaluation de la qualité de l'air ambiant dans les milieux de travail étant donné qu'elle comprend un système d'échantillonnage unique indépendant de l'amine à quantifier.

Mots clés : Amine aromatique, amine aliphatique, alcoolamine, analyse simultanée, analyse de l'air.

1 INTRODUCTION

1.1 Utilisation des amines en milieu de travail

Les amines ont des usages très variés dans l'industrie. La figure 1.1 permet de mettre en évidence les plus importants domaines d'utilisation [Tranchand, 2002].

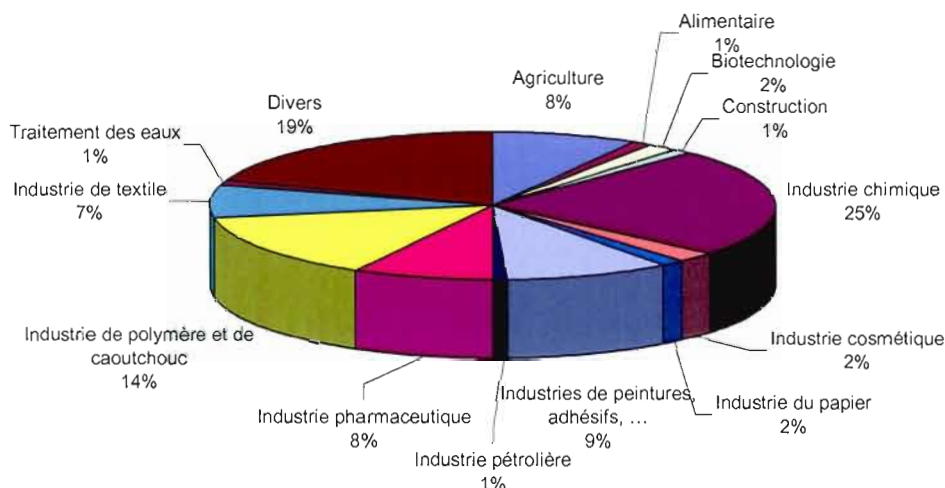


Figure 1.1 Utilisations répertoriées des différentes amines classées par secteurs d'activité économique

L'industrie chimique est la plus importante utilisatrice d'amines avec 25 % des utilisations répertoriées. Les amines y sont principalement utilisées comme réactifs dans la synthèse de produits industriels ou domestiques, d'autres molécules organiques et d'agents tensioactifs. L'industrie pharmaceutique (8 %) utilise aussi les amines comme réactifs, car elles constituent souvent les seules bases organiques disponibles pour les synthèses. L'industrie des polymères et du caoutchouc (14 %) utilise largement les polyamines comme monomères réactionnels, entre autres dans la synthèse de polyuréthanes. Les amines y sont aussi utilisées afin de stabiliser les caoutchoucs. Les industries des peintures et adhésifs (9 %) et du textile (7 %) sont également de grands consommateurs que ce

soit comme solvants, agents dispersants ou réactifs. Enfin, l'industrie de l'agriculture (8 %) regroupe certaines amines utilisées à grande échelle comme pesticides et insecticides. L'exposition professionnelle à diverses amines est donc possible, dans plusieurs secteurs industriels et aussi bien sous forme de vapeur que d'aérosol.

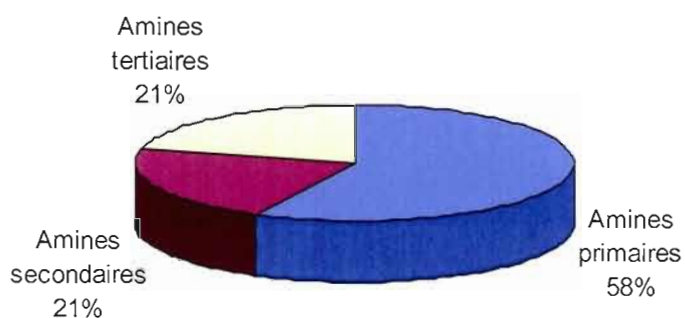
1.2 Effets sur la santé et réglementation

Les amines sont à la base de plusieurs problèmes de santé chez les travailleurs qui y sont exposés [Greim et *al.*, 1998 ; Lauwerys, 1999]. Il est par contre difficile de généraliser quant aux risques à la santé qu'elles peuvent causer étant donné leur grande variété, leurs toxicités individuelles spécifiques et les différents procédés dans lesquels elles se retrouvent. Cependant, il semble que la plupart d'entre elles peuvent causer des irritations cutanées, respiratoires et oculaires étant donné leur caractère basique. Des syndromes obstructifs peuvent survenir lors d'épisodes intenses et prolongés d'inhalation tandis que le contact cutané peut occasionner des dermatites sévères. De plus, il est à noter que les travailleurs fréquemment exposés peuvent développer une hypersensibilité asthmatique à plusieurs d'entre elles. Ces personnes auront donc de violentes crises d'asthme à des concentrations en amines bien en deçà des normes d'exposition permises. Notons finalement que certaines amines aromatiques sont mutagènes ou exercent une action cancérogène, principalement sur la vessie [Lauwerys, 1999].

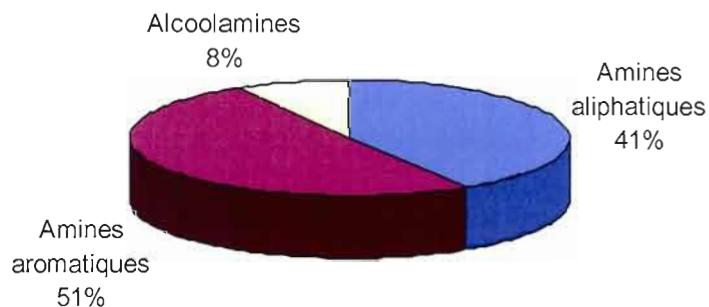
Le Règlement sur la Santé et la Sécurité au Travail du Québec (RSST) prévoit des normes d'exposition pour 61 amines, en faisant ainsi la famille de produits chimiques la plus représentée [Éditeur officiel du Québec, 2001]. Le tableau de l'appendice A présente, pour chaque amine, les normes québécoises d'exposition en milieu de travail avec les annotations d'effets sur la peau (Pc), d'exposition minimale (Em) et de cancérogénicité (C) tel que donné dans le RSST. Afin de mieux illustrer la distribution des différents types d'amines régies par le RSST, les organigrammes de la figure 1.2 ont été construits. Ceux-ci montrent la répartition des différents ordres

de liaison des fonctions amines (amines primaires, secondaires ou tertiaires en A), de la nature des fonctions amines (amines aliphatiques, aromatiques ou alcoolamines en B) ainsi que le nombre de fonction amines (en C) pour l'ensemble des amines régies par le RSST. Il est à noter que pour les polyamines, la fonction amine la moins réactive a été considérée.

A. Ordre de liaison des fonctions amines :



B. Nature des fonctions amines :



C. Nombre de fonctions amines :

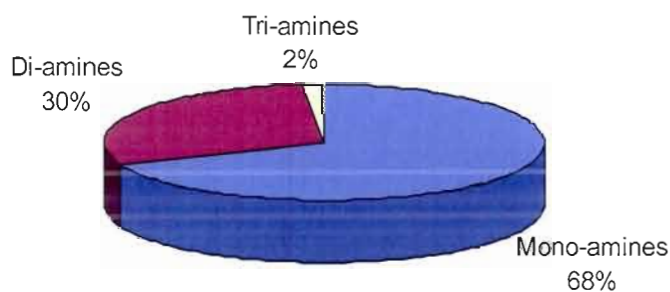


Figure 1.2 Distribution des amines régies par le RSST

1.3 Méthodes actuellement utilisées pour l'analyse des amines

Les méthodes actuellement disponibles pour l'analyse des amines dans l'air ambiant de milieux de travail peuvent se diviser en deux groupes. Le premier groupe utilise la chromatographie en phase gazeuse (CPG) avec, la plupart du temps, un détecteur conventionnel d'ionisation à flamme (DIF). Cette technique est, encore aujourd'hui, la technique utilisée par le *National Institute for Occupational Safety and Health* (NIOSH), aux États-Unis, pour l'analyse de quelques amines aromatiques (méthode NIOSH 2002) [NIOSH, 1994a], de quelques alcoolamines (méthode NIOSH 2007) [NIOSH, 1994b] et de quelques amines aliphatiques (méthode NIOSH 2010) [NIOSH, 1994c]. Ces méthodes fonctionnent toutes sur un même principe : un tube d'échantillonnage de gel de silice sert à capter les amines présentes dans l'air ambiant du milieu de travail à un débit typique de 0,2 L/minute (pouvant aller jusqu'à 1 L/minute dans certains cas) et la désorption se fait dans un solvant polaire (méthanol, éthanol ou eau) avant l'analyse. Il est à noter que dans tous les cas, d'importantes précautions doivent être prises afin d'éviter la protonation des amines lors de l'analyse, car ceci éliminerait leur volatilité et causerait donc d'importants biais dans les résultats. Habituellement, de l'hydroxyde de potassium est directement ajouté dans l'injecteur du chromatographe afin de neutraliser les amines ayant pu être protonées. Ces précautions ont cependant pour effet de compliquer grandement ces méthodes et d'endommager les appareils utilisés.

Un peu plus récemment, une méthode d'analyse des amines par CPG-DIF a utilisé une dérivation des amines avec le trifluoroacétate de 4-nitrophényle afin de former des amides tout aussi volatiles, mais moins polaires [Pan et al., 1997]. Cette technique a permis, en se servant de la micro-extraction en phase solide, d'atteindre des limites de détection de quelques pg/mL. Cependant, bien que cette méthode possède les limites de détection les plus basses ayant été retrouvées dans la littérature, elle ne s'applique qu'aux amines aliphatiques. De plus, les auteurs mentionnent que la méthode d'extraction ne semble pas bien fonctionner avec les

amines très polaires (i.e. dont les chaînes alkyles sont courtes). Enfin, à notre connaissance, elle possède un faible degré de sélectivité et n'a pas été validée.

Afin d'éviter le problème causé par la protonation des amines en CPG, un second groupe de méthodes analytiques utilise la chromatographie liquide à haute performance (CLHP). Le NIOSH a développé une méthode d'analyse par chromatographie ionique pour quelques alcoolamines (méthode NIOSH 3509) [NIOSH, 1994d], mais depuis les années 1980, les recherches ont plutôt été axées sur la chromatographie de partage à polarité de phase normale ou inversée de dérivés d'amines [LePage et *al.*, 1983 ; Nishikawa et Kuwata, 1984 ; Anderson et *al.*, 1985]. Encore aujourd'hui, un grand nombre des méthodes développées pour l'analyse d'amines utilisent différents agents de dérivation afin d'augmenter leur sensibilité [Khalaf et Steinert, 1996 ; Lopez et *al.*, 1996 ; Sahasrabuddhey et *al.*, 1999 ; Liu et *al.*, 2001 ; Verdù-Andrés et *al.*, 2001 ; Alberto et *al.*, 2002 ; Santagati et *al.*, 2002]. La figure 1.3 donne les structures d'agents de dérivation des amines couramment utilisés de nos jours en analyse de l'air. Ces agents de dérivation ont, pour la grande majorité, été empruntés des analyses d'acides aminés en milieu biologique.

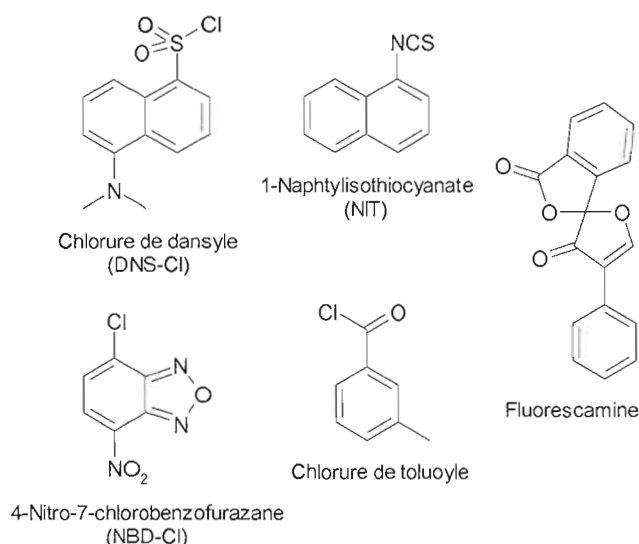


Figure 1.3 Principaux agents de dérivation des amines

Récemment, l'Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS), en France, a utilisé le chlorure de toluyle pour l'analyse de 18 amines par chromatographie liquide à haute performance suivie d'une détection par ultraviolet (CLHP-UV) [INRS, 2004]. Cette sélection comprend des amines aliphatiques primaires et secondaires et même quelques polyamines aliphatiques. Cependant, la méthode ne permet pas l'analyse des alcoolamines et des amines aromatiques. De plus, la technique développée n'utilise que la détection par ultraviolet, ce qui diminue beaucoup la sensibilité et la sélectivité de l'analyse.

L'*Occupational Safety and Health Administration* (OSHA), aux États-Unis, a développé de nombreuses méthodes analytiques par CLHP pour l'analyse de dérivés d'amines. Des méthodes utilisant le 4-nitro-7-chlorobenzofurazane (NBD-Cl) comme agent de dérivation ont d'abord été développées pour l'analyse de trois amines aliphatiques (méthodes OSHA 34, 36 et 40) [OSHA, 1982a ; OSHA 1982b ; OSHA 1982c]. Cependant, ce réactif se décompose très rapidement lorsqu'il est exposé à la lumière ambiante. Ces pertes peuvent représenter jusqu'à 50 % en 25 minutes dans une solution méthanol-eau [Ahnoff et al., 1981]. Ainsi, le 1-naphtylisothiocyanate (NIT) a par la suite été l'agent de dérivation privilégié pour le développement de méthodes. Les méthodes OSHA 41 et PV 2126 ont été élaborées pour l'analyse de deux amines aliphatiques [OSHA, 1982d ; OSHA, 2003a], la méthode OSHA 60 pour l'analyse simultanée de trois poly-amines aliphatiques [OSHA, 1986] et les méthodes OSHA PV 2018, PV 2111, PV 2116 et PV 2122 pour l'analyse de quatre alcoolamines [OSHA, 1987; OSHA, 1988 ; OSHA, 2003b ; OSHA, 2003c]. Dans ces méthodes, des tubes d'échantillonnage XAD-2 ou XAD-7 imprégnés de NIT sont utilisés pour échantillonner les amines et l'analyse subséquente par CLHP-UV à polarité de phase normale ou inversée peut être effectuée. La polarité de phase normale est cependant peu privilégiée, car elle occasionne beaucoup de problèmes lors des analyses.

Il faut par contre noter que l'utilisation du NIT implique la formation de dérivés qui ne sont pas fluorescents, ce qui rend donc impossible l'analyse par chromatographie

liquide à haute performance suivie d'une détection par fluorescence (CLHP-FL) qui est beaucoup plus sensible et sélective. Il reste aussi que l'utilisation de tubes d'échantillonnage dans ces méthodes rend difficile l'échantillonnage des aérosols d'amines qui peuvent être formés dans certains procédés et qui doivent être stabilisés rapidement. De plus, les méthodes citées précédemment sont, pour la plupart, spécifiques à une amine (ou à un petit groupe d'amines).

Cependant, plus récemment, Claeson et *al.* ont développé une méthode pour analyser, par chromatographie liquide haute-performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem par une interface d'ionisation par électronébulisation (CLHP/ESI-SM/SM), l'ammoniac ainsi que 18 amines aliphatiques, aromatiques et alcoolamines par dérivation de celles-ci avec le NIT sur des tubes d'échantillonnage [Claeson et *al.*, 2004]. Cette méthode permet donc une analyse globale des amines. De plus, elle permet l'atteinte de limites de détection d'environ 0,2 $\mu\text{g/mL}$ (soit quelques $\mu\text{g/m}^3$ selon l'amine en fonction des volumes de désorption et d'air échantillonné) avec un très haut degré de sélectivité. Cependant, l'utilisation de tubes d'échantillonnage pour l'échantillonnage et de faibles débits de pompe rendent difficile la captation des aérosols d'amines pouvant être formés dans divers procédés. Cette méthode peut donc conduire à une sous-évaluation de la concentration réelle d'amines dans l'air lorsque des aérosols sont présents.

Enfin, une seule autre méthode permettant l'analyse simultanée des amines aliphatiques, des amines aromatiques et des alcoolamines a été retrouvée dans la littérature. Cette méthode est celle développée dans la phase exploratoire de ce projet [Tranchand, 2002]. Elle est basée sur la dérivation des amines avec le chlorure de dansyle (DNS-Cl) qui est un agent de dérivation pour les amines primaires et secondaires produisant des dérivés fluorescents et faciles à protoner. Cette réaction est effectuée lors de l'échantillonnage avec des cassettes munies de filtres en fibres de verre imprégnés de ce réactif et l'analyse subséquente des dérivés peut être effectuée par CLHP-FL. Cette méthode comporte cependant certaines limitations. Elle a premièrement été développée seulement pour trois

amines : l'éthanolamine (une alcoolamine), la diméthylamine (une amine aliphatique) et l'aniline (une amine aromatique). Bien que ce développement permette de conclure en l'applicabilité de la méthode simultanément à tous les types d'amines, il demeure cependant que le nombre d'amines évaluées est limité. De plus, la validation effectuée dans cette étude reste sommaire, car l'objectif était principalement axé sur l'élaboration d'une stratégie qui pourrait être utilisée pour analyser les amines de façon globale simplement et avec une grande efficacité. Enfin, le système d'échantillonnage développé a seulement été étudié avec des débits de pompe qui ne permettent pas la captation des aérosols (i.e. débits de moins de 100 mL/minute). Il est donc incertain que la cinétique de dérivation des amines avec le chlorure de dansyle soit assez rapide pour permettre une dérivation efficace directement sur le filtre en prélevant avec de hauts débits de pompe (i.e. débits de plus de 600 mL/minute).

1.4 Objectifs généraux de cette étude

Il ressort donc de la revue de littérature que les méthodes actuellement disponibles pour l'analyse des amines ont toutes certaines limitations. Il est principalement à mentionner :

- Méthodes spécifiques à une amine (ou sa proche famille) ;
- Systèmes d'échantillonnage rendant difficile la captation des aérosols ;
- Méthodes analytiques difficiles à utiliser de façon routinière ;
- Méthodes analytiques peu sensibles et/ou peu sélectives.

Afin de résoudre ces nombreux problèmes, l'objectif principal de la présente étude consiste à développer une méthode de prélèvement et d'analyse simultanée de sept amines de classes différentes et qui soit pratique d'utilisation dans divers contextes de milieux de travail.

Les objectifs secondaires consistent à :

- Développer une approche pour le prélèvement simultané d'une grande variété d'amines de familles différentes avec un excellent taux de récupération ;
- Disposer d'un système de prélèvement applicable à l'échantillonnage des vapeurs et des aérosols ;
- Disposer d'un système de prélèvement facile et pratique d'utilisation pour les intervenants québécois en SST, en utilisant les équipements existants ;
- Développer une méthode analytique dotée d'une grande sensibilité et d'une bonne sélectivité ;
- Implanter cette méthode en laboratoire afin de permettre l'analyse de routine des amines non seulement dans une plage de concentrations permettant d'envisager la mesure d'exposition par rapport à la norme actuellement en vigueur, mais aussi leur analyse à des niveaux de concentration bien inférieurs afin de répondre à la problématique créée par l'hypersensibilité asthmatique ;
- Valider chaque étape du procédé afin de déterminer leur incertitude étendue tel que décrit dans le guide pour l'expression de l'incertitude dans les mesures de l'organisation internationale de normalisation (ISO) [Organisation internationale de normalisation, 1992].

1.5 Critères nécessaires au développement de la méthode

1.5.1 Choix des amines

Une récente revue de littérature a permis d'identifier les amines les plus susceptibles d'être retrouvées en milieu de travail québécois [Ostiguy et *al.*, 2003]. Cette recherche a porté sur les amines primaires et secondaires sans égard pour leur

structure chimique. Les amines ciblées dans cette recherche sont décrites au tableau 1.1.

Tableau 1.1 Amines les plus susceptibles d'être retrouvées
en milieu de travail québécois

Amine	Description
Acrylamide	Amide
Atrazine	Poly-amine secondaire aromatique (herbicide)
Carbaryl	Carbamate (insecticide)
Carbofurane	Carbamate (insecticide)
Diamine-1,2 éthane	Polyamine primaire aliphatique
Diéthanolamine	Alcoolamine secondaire
Diéthylène triamine	Polyamine primaire et secondaire aliphatique
Diisopropylamine	Amine secondaire aliphatique
Diméthylamine	Amine secondaire aliphatique
Éthanolamine	Alcoolamine primaire
Hydrazine	Polyamine primaire aliphatique
Isopropylamine	Amine primaire aliphatique
Méthylamine	Amine primaire aliphatique
Morpholine	Amine secondaire aliphatique
p-Phénylènediamine	Polyamine primaire aromatique

De cette liste, six mono-amines ont été retenues pour le développement d'une méthodologie analytique, soit la diéthanolamine, la diméthylamine, l'éthanolamine, l'isopropylamine, la méthylamine et la morpholine. Ces amines permettent une bonne représentativité des amines primaires et secondaires ainsi que des amines aliphatiques et des alcoolamines retrouvées dans le RSST. Cependant, aucune amine aromatique ne se retrouve dans cette liste. Comme les amines aromatiques représentent 51 % des amines réglementées par le RSST (voir figure 1.2B), l'aniline,

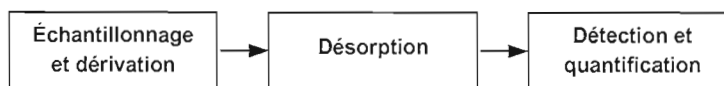
une amine primaire aromatique, a été ajoutée à la sélection afin d'évaluer l'effet de l'aromaticité de la molécule dans la méthodologie développée.

Les autres composés de cette liste ne font cependant pas l'objet des recherches effectuées dans cette étude. La méthode développée pourra cependant être optimisée pour l'analyse des quatre polyamines. L'application de la méthode à l'acrylamide, à l'atrazine, au carbaryl et au carbofurane ne se fera, quant à elle, qu'à une étape ultérieure étant donné la grande toxicité de ces produits et de leur structure chimique différente.

1.5.2 Approche globale à l'évaluation de l'exposition

La grande réactivité des amines implique que celles-ci doivent être stabilisées rapidement lors de l'échantillonnage afin de prévenir d'éventuelles pertes. Cette stabilisation peut s'effectuer en dérivant directement l'amine lors de l'échantillonnage avec un agent de dérivation ou en neutralisant la fonction amine lors de l'échantillonnage et en effectuant une dérivation en solution de désorption par la suite. La dérivation est cependant une étape essentielle au processus, car les amines n'absorbent la lumière qu'à des longueurs d'onde inutilisables en CLHP-UV. L'agent de dérivation doit donc permettre l'analyse des dérivés par chromatographie liquide à haute performance avec une détection spécifique comme l'ultraviolet, la fluorescence et/ou la spectrométrie de masse (SM). La figure 1.4 résume ces étapes en fonction du type de réaction d'échantillonnage choisi.

A. Échantillonnage par dérivation des amines :



B. Échantillonnage par neutralisation des amines :

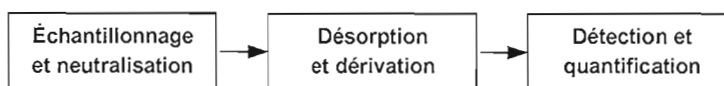


Figure 1.4 Étapes du processus d'évaluation de l'exposition aux amines

1.5.3 Sélection du système d'échantillonnage

La sélection du système d'échantillonnage doit tenir compte tant de l'efficacité de prélèvement des amines dans l'air que de l'analyse ultérieure des échantillons en laboratoire. De plus, le système privilégié doit rester simple d'utilisation en milieu de travail et sécuritaire afin de simplifier le travail des hygiénistes qui doivent déjà tenir compte de multiples facteurs lors d'échantillonnages (température, humidité, interférences possibles, etc.). Étant donné la grande variété de procédés utilisant des amines, le système d'échantillonnage préconisé doit aussi permettre la captation tant des vapeurs que des aérosols pouvant être présents dans l'air. Le système d'échantillonnage doit donc permettre la stabilisation des amines sous ces deux formes et ne pas devenir surchargé afin d'éviter des réactions indésirables des amines conduisant ainsi à une sous-estimation de leur teneur dans l'air. Enfin, afin d'éviter toute correction des résultats, le système d'échantillonnage doit avoir une efficacité de captation des amines supérieure à 90 %.

Trois dispositifs, illustrés dans la figure 1.5, sont couramment utilisés en hygiène industrielle : les tubes d'échantillonnage, les barboteurs et les filtres insérés dans des cassettes. Les tubes d'échantillonnage permettent l'imprégnation facile d'un agent de dérivation des amines, mais ils sont moins bien adaptés à l'échantillonnage des aérosols. En effet, les aérosols peuvent s'accumuler à l'entrée du tube créant un surplus de contaminant qui risque d'occasionner un manque d'agent de dérivation à cet endroit et donc, des pertes potentielles d'amines qui conduisent à une sous-évaluation de l'exposition réelle [Lesage et *al.*, 1987 ; Streicher et *al.*, 1994]. Pour cette raison, les tubes d'échantillonnage n'ont pas été retenus pour cette étude.

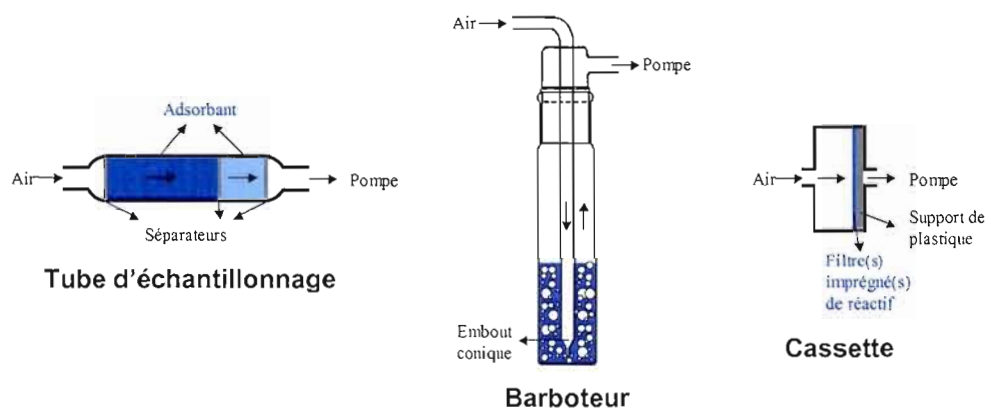


Figure 1.5 Dispositifs d'échantillonnage couramment utilisés en hygiène industrielle

Les barboteurs permettent, de leur côté, la captation efficace des vapeurs et des aérosols. Ils sont constitués d'un solvant contenant un agent de dérivation. Cette solution est donc facile à préparer. Cependant, leur utilisation cause de nombreux problèmes de sécurité. Le barbotage d'air a premièrement pour effet de volatiliser le solvant, ce qui introduit dans le milieu de travail des vapeurs d'un contaminant chimique souvent toxique pour les travailleurs et qui s'ajoute à ceux pouvant déjà être présents. De plus, leur utilisation limite souvent le travailleur dans ses mouvements, car en tout temps, le solvant menace de se déverser. Il est aussi à noter que leur constitution en verre implique des risques de bris qui peuvent occasionner des blessures par coupure. De plus, de tels bris amèneraient le solvant à se retrouver dispersé dans le milieu de travail. Enfin, dans un environnement où la présence des aérosols est importante, l'efficacité de captation des barboteurs peut s'avérer moins efficace pour les aérosols de diamètre aérodynamique de moins d'un micromètre [Rando et Poovey, 1994]. Pour toutes ces raisons, les barboteurs ne seront utilisés que comme système de comparaison pour une contre-vérification des résultats obtenus avec les systèmes d'échantillonnage développés.

Ce sont donc les cassettes d'échantillonnage dans lesquelles sont intégrés un ou plusieurs filtres imprégnés de réactif qui seront privilégiées dans cette étude. Ces systèmes sont ceux préconisés par l'IRSST depuis plusieurs années, car ils permettent une captation des vapeurs et des aérosols tout en restant simples d'utilisation et sécuritaires en milieu de travail.

1.5.4 Choix du réactif

L'agent de dérivation utilisé doit être un produit stable, peu volatil et qui permet une réaction de dérivation spécifique et quantitative pour l'ensemble des amines ciblées. Il doit aussi permettre la séparation chromatographique des dérivés formés tout en possédant les propriétés physiques adéquates pour leur détection avec un haut degré de sélectivité.

Une étude préliminaire a déjà démontré l'efficacité du chlorure de 5-diméthylaminonaphtalène-1-sulfonyl (chlorure de dansyle ou DNS-Cl) pour la dérivation simultanée et l'analyse d'une amine aliphatique, d'une amine aromatique et d'une alcoolamine [Tranchand, 2002]. La réaction entre le chlorure de dansyle et une amine est illustrée dans la figure 1.6. Le chlorure de dansyle possède l'avantage de pouvoir dériver les amines primaires et secondaires contrairement à certains agents de dérivation qui ne sont spécifiques qu'aux amines primaires. De plus, les dérivés formés avec celui-ci sont fortement fluorescents, ce qui permet d'utiliser des détecteurs de fluorescence pour effectuer des analyses de routine qui sont hautement sélectives. Enfin, la fonction amine tertiaire contenue sur la molécule de chlorure de dansyle se protone facilement, ce qui permet l'analyse simultanée des dérivés en CLHP/SM en utilisant un interface d'ionisation par électro-nébulisation (ESI).

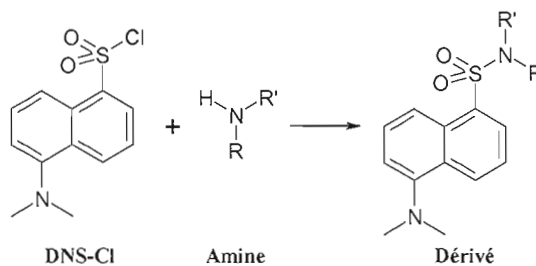


Figure 1.6 Réaction de dérivation des amines avec le chlorure de dansyle

Le choix du chlorure de dansyle implique cependant des limitations quant à l'analyse des amines tertiaires. Ces amines représentent 21 % des amines régies par le RSST (voir figure 1.2A). Par contre, les travaux menés par Bartzatt ont permis de démontrer la faisabilité d'une réaction entre le chlorure de dansyle et les amines tertiaires [Bartzatt, 2001a]. L'application de la méthodologie développée aux amines tertiaires ne sera cependant pas évaluée dans cette étude.

1.5.5 Analyse et quantification

Trois méthodologies d'analyse doivent être développées. Une première méthode visera l'analyse de routine des amines individuellement (ou par petits groupes) à des niveaux de concentration permettant d'envisager la mesure d'exposition par rapport à la norme actuellement en vigueur. Une seconde méthode aura pour objectif l'analyse simultanée des amines toujours à un niveau de concentration permettant d'envisager la mesure d'exposition par rapport à la norme. Enfin, une troisième méthode devra permettre l'analyse à haute sensibilité des amines pour s'assurer de la qualité d'un milieu de travail afin qu'un travailleur souffrant d'hypersensibilisation asthmatique aux amines puisse retourner au travail de façon sécuritaire.

L'ajout d'un étalon interne permettant de suivre l'ensemble du procédé (de l'échantillonnage à l'analyse) sur l'efficacité et l'incertitude de la méthode doit aussi être évalué. L'ajout d'un tel traceur permettrait de diminuer grandement les risques d'erreurs pouvant survenir dans l'évaluation des amines dans des milieux de travail

qui peuvent contenir d'autres contaminants chimiques ou lors du traitement des échantillons.

1.6 Principe général de la méthode

1.6.1 Génération et prélèvement des amines dans l'air

La génération des amines dans l'air s'est faite à l'aide d'un système maison dans lequel était injectée une solution des sept amines dans l'acétone préparée pour générer une fois la valeur d'exposition moyenne pondérée (VEMP, i.e. la norme) en chaque amine. Ce système, illustré à la figure 1.7, est fait en acier inoxydable et chauffé afin d'aider à la vaporisation des amines moins volatiles. Une pompe permet l'échantillonnage des produits émis sur le système d'échantillonnage directement connecté au système de génération. Cet échantillonnage s'est fait à 1 L d'air par minute pour 15 L d'air total pour tous les systèmes d'échantillonnage évalués.

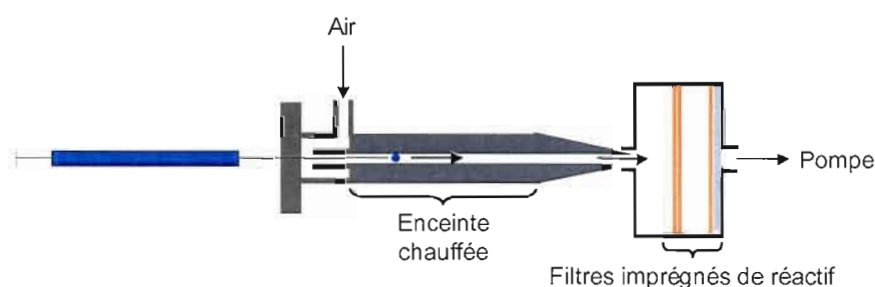


Figure 1.7 Système de génération utilisé pour générer les vapeurs d'amines

Deux systèmes d'échantillonnage ont été développés et évalués en utilisant des cassettes de 37 mm avec des filtres en fibres de verre imprégnés avec du chlorure de dansyle (stabilisation lors de l'échantillonnage par dérivation) ou de l'acide sulfurique (stabilisation lors de l'échantillonnage par neutralisation suivie d'une dérivation avec le chlorure de dansyle en milieu de désorption). Par la suite, l'effet de l'ajout d'un étalon interne fait du dérivé dansylé du

1-(2-méthoxyphényl)pipérazine (MOPIP) dans le système d'échantillonnage a été évalué. La structure de ce dérivé est présentée à la figure 1.8. Le MOPIP est une amine rare utilisée comme agent de dérivation pour l'analyse des isocyanates [IRSST, 1998 ; ASTM, 2005]. Elle n'est pas réglementée au RSST et il est aussi fort peu probable de la retrouver en milieu de travail. De plus, elle possède une bonne absorptivité à la longueur d'onde d'analyse du chlorure de dansyle en ultraviolet et elle est fluorescente. Ces deux dernières caractéristiques devraient avoir pour effet l'augmentation de l'intensité des signaux obtenus pour le dérivé lors des analyses par CLHP-UV et CLHP-FL. Enfin, le système d'échantillonnage optimal a été validé avec un nombre de réplifications plus élevé.

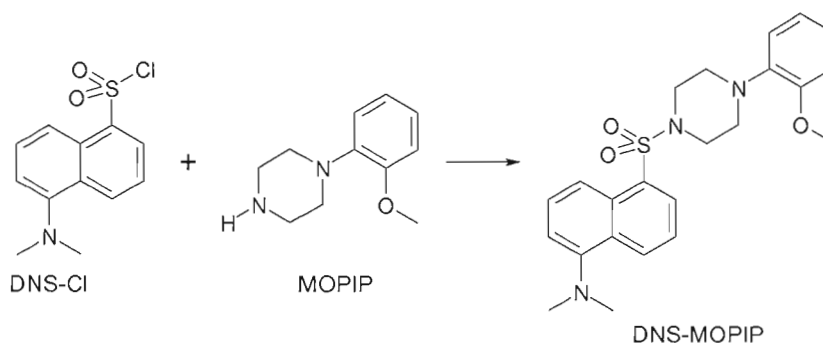


Figure 1.8 Réaction de formation de l'étalon interne

1.6.2 Désorption et analyse des dérivés

Une fois les amines échantillonnées sur le filtre, elles sont désorbées et dérivées en milieu de désorption avant d'être analysées par chromatographie liquide à haute performance. En polarité de phase inversée, tel qu'utilisée dans le cadre de ce projet, cette technique permet la séparation des composés en fonction de leur interactions respectives avec une phase stationnaire non-polaire (groupements octadécylsilanes greffés sur un support de silice la plupart du temps) et une phase mobile polaire (mélange de solvants, un tampon aqueux et de l'acétonitrile habituellement). Les composés les plus polaires, moins retenus par la phase

stationnaire, seront donc entraînés rapidement par la phase mobile et élueront en premier tandis que les composés les moins polaires seront fortement retenus et élueront en dernier. Pour ce projet, la CLHP-UV et la CLHP-FL (CLHP-UV/FL) sont utilisées comme méthodes d'analyse de routine des dérivés tandis que la CLHP/ESI-SM est utilisée pour l'analyse simultanée. Dans cette dernière technique, l'interface d'ionisation par électronébulisation (ESI) permet la désolvatation de l'analyte en nébulisant la phase mobile dans un capillaire chauffé sous une tension élevée. Pour une analyse en mode positif, les ions moléculaires sont donc formés lorsque l'analyte garde un proton du tampon et se retrouve en phase gazeuse chargé (sous la forme $[M + H]^+$ où M désigne l'ion moléculaire de l'analyte). Dans le cadre de ce projet, tel qu'illustré dans la figure 1.9, une trappe ionique a été utilisée comme analyseur de masses. Cet appareil permet, en faisant varier l'amplitude d'une tension radio-fréquence appliquée sur les électrodes circulaires, de ne conserver dans la trappe que la plage d'ions moléculaires d'intérêt en fonction de leur ratio masse/charge (m/z). Ceux-ci peuvent, par la suite, être détectés par un détecteur placé à la sortie de la trappe et quantifiés.

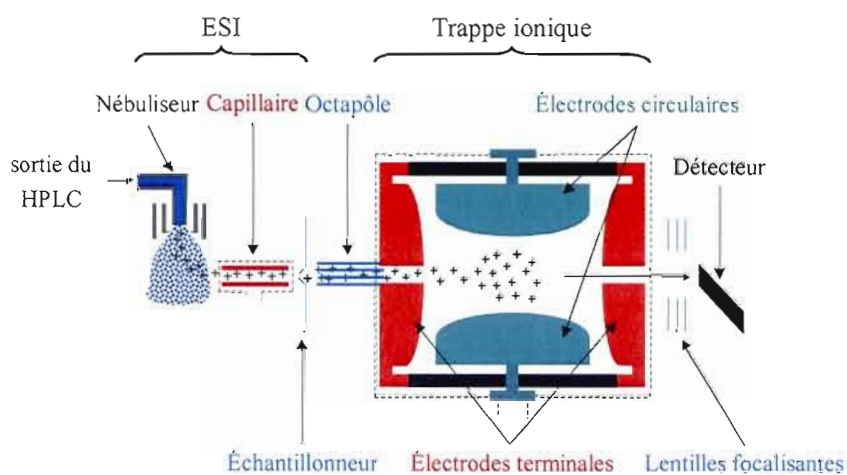


Figure 1.9 Schéma d'une trappe ionique précédée par un interface d'ionisation par électronébulisation (ESI)

La chromatographie liquide à haute performance couplée la spectrométrie de masse en tandem (CLHP/ESI-SM/SM) est, quant à elle, utilisée pour l'analyse à haute sensibilité. Dans ce cas-ci, une tension additionnelle est appliquée après l'isolation des ions moléculaires dans l'appareil afin de fragmenter ceux-ci. Les fragments ainsi obtenus seront propre à chaque ion moléculaire en fonction de sa structure et de l'intensité de fragmentation appliquée. Ces fragments seront détectés en fonction de leur ratio masse/charge et quantifiés. Cette technique permet donc de diminuer grandement les interférences possibles et le bruit de fond lors de l'analyse en augmentant de beaucoup la sélectivité de celle-ci. Chaque technique d'analyse ainsi que la méthode de désorption ont été validées individuellement afin de mieux pouvoir retracer les étapes ajoutant de l'incertitude à la méthode.

1.7 Détermination des incertitudes étendues

L'incertitude étendue de chaque étape du procédé (analyse, désorption et échantillonnage) a été validée en utilisant la démarche statistique décrite dans le guide pour l'expression de l'incertitude dans les mesures de l'ISO [Organisation internationale de normalisation, 1992]. Ainsi, l'incertitude étendue d'un procédé est décrite comme étant le produit de l'incertitude de ce procédé (u = coefficient de variation) multipliée par le facteur de Student (t). Le facteur de Student est la valeur réduite par rapport à la moyenne d'une distribution qui détermine l'intervalle dans lequel est compris avec une certitude donnée (certitude = $1 - 2\alpha$ où 2α est la probabilité d'obtenir une valeur t à l'extérieur de l'intervalle) la moyenne de cette distribution. Selon les lois de Student, le facteur t est fonction du nombre de degrés de liberté de l'échantillon (ν). Ce nombre est équivalent au nombre de valeurs dans l'échantillon (n) duquel est soustrait le nombre de variantes (m).

2 MATÉRIEL ET MÉTHODE

2.1 Produits chimiques

Le chlorure de dansyle (95 %, Sigma, St-Louis, MO) utilisé pour les dérivations et le 1-(2-méthoxyphényl)pipérazine (98 %, Aldrich, Milwaukee, WI) utilisé dans la préparation de l'étalon interne ont été utilisés sans aucune autre purification. La diéthanolamine (99 %), la méthylamine (en solution 40 % dans l'eau), la morpholine (99+ %) et l'isopropylamine (99,5+ %) proviennent de Aldrich (Milwaukee, WI). L'aniline (99,8 %) et l'éthanolamine (99 %) proviennent de Acros Organics (Pittsburgh, PA). La diméthylamine (en solution 40 % dans l'eau) provient, quant à elle, de Anachemia Sciences (Rouses Point, NY). Le tributylphosphate (99+ %), utilisé comme co-solvant sur les filtres de chlorure de dansyle, provient de Aldrich (Milwaukee, WI). L'acide sulfurique utilisé pour imprégner les filtres provient de Fisher Scientifics (Far Lawn, NJ). Le bicarbonate de sodium (grade ACS) utilisé lors de la désorption des filtres et dans les synthèses provient de EM Sciences (Gibbstown, NJ). Afin de tamponner la phase mobile, l'acide formique (96 %) utilisé provient de Sigma (St. Louis, MO). Lors des synthèses des étalons des dérivés d'amines, l'acide chlorhydrique 1 N ainsi que l'hydroxyde de sodium 1 N utilisés proviennent de Fisher Scientifics (Far Lawn, NJ) et le sulfate de magnésium anhydre provient de Anachemia Sciences (Rouses Point, NY). La glycine (99 %) utilisée lors de la synthèse de l'étalon interne provient de EM Sciences (Gibbstown, NJ). Les différents solvants utilisés sont les suivants : eau grade CLHP (JT Backer, Phillipsburg, NJ), acétonitrile grade CLHP (EM Sciences, Gibbstown, NJ), acétone grade ACS spectroanalysé (Fisher Scientifics, Far Lawn, NJ) et toluène grade CLHP (EM Sciences, Gibbstown, NJ).

2.2 Synthèse des dérivés dansylés des amines

Les dérivés dansylés des amines ne sont pas disponibles commercialement et il est donc nécessaire de les synthétiser. Les méthodes de synthèse développées visent surtout la grande pureté des dérivés. Leurs procédures sont résumées dans la figure 2.1 et détaillées ci-après.

		Synthèse	Purification	Caractérisation
Amines primaires :	- Éthanolamine	- Rx. dans l'acétone.	- Évap. de l'acétone	- RMN ¹ H
	- Méthylamine	- Excès d'amine de 3 : 1.	- Acidification pH 2.	- SM/SM
	- Isopropylamine		- Extraction avec toluène.	- CLHP (UV, FL, SM)
	- Aniline			- TGA
Amines secondaires :	- Diéthanolamine	- Rx. dans l'acétone.	- Ajout de toluène.	- RMN ¹ H
	- Morpholine	- Excès d'amine de 3 : 1.	- Extraction avec NaOH 0,01 N (pH 12).	- SM/SM
	- Diméthylamine			- CLHP (UV, FL, SM)
Étalon interne :	- MOPIP	- Rx. dans ACN/H ₂ O.	- Dériv. avec glycine.	- SM/SM
		- Excès de DNS-Cl de 2 : 1.	- Ajout de toluène.	- CLHP (UV, FL, SM)
			- Extraction avec NaOH 0,01 N (pH 12).	- TGA

Figure 2.1 Résumé des synthèses des dérivés dansylés des différentes amines à l'étude

2.2.1 Amines primaires et secondaires hydrosolubles

La méthode de synthèse pour les amines hydrosolubles a été inspirée d'une méthode précédemment décrite [Tranchand, 2002]. Cette méthode fait réagir un excès d'amine avec le chlorure de dansyle dans une solution acétone/eau saturée en bicarbonate de sodium. Dans ces cas-ci, un excès molaire de 3 mmol d'amine pour 1 mmol de chlorure de dansyle est utilisé afin de synthétiser 500 mg de dérivé. L'amine est dissoute dans 1 mL d'eau et le chlorure de dansyle, dans 10 mL d'acétone. Afin de laisser le temps à la réaction de se compléter, la solution est

agitée pendant 15 heures à température ambiante et à l'abri de la lumière. Du bicarbonate de sodium (approximativement 100 mg) est ajouté à la solution pour neutraliser les acides formés lors de la réaction.

Dans le cas des amines primaires, le mélange réactionnel est par la suite évaporé à sec. De l'eau (10 mL) est ajoutée pour dissoudre le bicarbonate de sodium et l'excès d'amine et acidifiée à pH 2 avec une solution d'acide chlorhydrique 1 N. Le dérivé est ensuite extrait dans du toluène (1 mL de toluène pour 1 mL de solution aqueuse). La solution de toluène peut enfin être asséchée avec du sulfate de magnésium, filtrée et évaporée pour récupérer le dérivé pur. Les dérivés sont placés dans un dessiccateur sous vide et asséchés durant au moins un jour. Les produits obtenus sont sous forme de cristaux jaune pâles.

Les dérivés des amines secondaires sont instables au contact d'un milieu acide. Ainsi, après réaction, le mélange réactionnel est transféré dans un tube à extraction avec 50 mL de toluène. L'excès d'amine et de bicarbonate de sodium est extrait avec 4 portions de 5 mL d'une solution d'hydroxyde de sodium 0,01 N (pH 12). Par la suite, la solution de toluène est asséchée avec du sulfate de magnésium, filtrée et évaporée à sec pour récupérer le dérivé pur qui est asséché sous vide durant au moins un jour. Le dérivé dansylé de diméthylamine est sous forme de cristaux jaune pâles, celui de morpholine est sous forme d'une poudre blanche et le dérivé de diéthanolamine est une huile jaune.

Les étalons ont été conservés dans un vial pendant plusieurs mois à $-12\text{ }^{\circ}\text{C}$ à l'abri de la lumière. Afin d'éviter l'hydrolyse du dérivé, ce vial a été conservé sous atmosphère d'azote et en présence d'un desséchant. Lors des utilisations répétées des étalons, ceux-ci ont été entreposés dans un dessiccateur sous vide à l'abri de la lumière et à température ambiante.

2.2.2 Étalon interne

Comme le MOPIP n'est que très peu soluble dans l'eau, la méthode de synthèse développée pour les amines secondaires décrite précédemment ne peut donc pas s'appliquer. Ainsi, une méthode de synthèse inspirée des travaux de Bartzatt a été développée [Bartzatt, 2001a]. Cette méthode fait réagir un excès de chlorure de dansyle avec le MOPIP dans une solution acétonitrile/eau (90 : 10). Dans ce cas-ci, un excès molaire de 2 mmol de chlorure de dansyle pour 1 mmol de MOPIP est utilisé afin de synthétiser 500 mg de dérivé. Le chlorure de dansyle est dissout dans 30 mL de la solution acétonitrile/eau et le MOPIP, dans 10 mL. Du bicarbonate de sodium (1 g) est ajouté à la solution pour neutraliser les acides formés lors de la réaction. Afin de laisser le temps à la réaction de se compléter, la solution est agitée pendant environ 5 heures à température ambiante et à l'abri de la lumière. Par la suite, 1 g de glycine est ajouté à la solution afin de réagir avec le chlorure de dansyle en excès pour former un dérivé hydrosoluble. La solution est ainsi agitée durant 15 h.

Après réaction, 40 mL de toluène sont ajoutés au mélange réactionnel. Le dérivé dansylé de la glycine et le bicarbonate de sodium sont extraits avec 40 mL d'une solution d'hydroxyde de sodium 0,01 N (pH 12). Par la suite, la phase organique est transférée dans un tube à extraction. Les impuretés résiduelles sont extraites avec trois aliquots de 10 mL de la solution d'hydroxyde de sodium 0,01 N. La solution de toluène est finalement asséchée avec du sulfate de magnésium, filtrée et évaporée à sec pour récupérer le dérivé pur qui est asséché sous vide durant au moins un jour. Le dérivé dansylé du MOPIP est sous forme d'une huile jaune.

2.3 Caractérisation et analyse des étalons synthétisés

Afin de s'assurer de l'exactitude de leur structure, les dérivés ont été analysés par résonance magnétique nucléaire du proton (Gemini 300 BB, Varian, Palo Alto, CA) et par spectrométrie de masse (en injection directe par pompe seringue sur une trappe ionique, modèle VL, de la série 1100 d'Agilent Technologies, Palo Alto, CA). Leur pureté a été évaluée par chromatographie liquide à haute performance couplée à des détecteurs par ultraviolet, fluorescence et spectrométrie de masse. Enfin, afin d'évaluer le taux de solvant résiduel dans les étalons, ceux-ci ont été analysés par thermogravimétrie (Exstar 6000, Seiko Instruments, Torrance, CA). Pour ce faire, quelques milligrammes de dérivé ont été chauffés de 30 °C à 150 °C à un taux de 5 °C/minute et par la suite de 150 °C à 1000 °C à un taux de 50 °C/minute pour être maintenus durant 10 minutes à 1000 °C. La perte de poids observée entre 30 °C et 150 °C a été attribuée aux solvants résiduels en raison de leur température d'ébullition et des pertes de poids observées.

2.4 Choix du réactif d'échantillonnage

Afin d'évaluer le réactif permettant la meilleure récupération des amines dans l'air lors de l'échantillonnage, trois systèmes d'échantillonnages ont été comparés :

- 1) Barboteur conique contenant une solution de chlorure de dansyle ;
- 2) Cassette contenant un filtre en fibres de verre imprégné d'acide sulfurique (dérivation avec le chlorure de dansyle lors de la désorption) ;
- 3) Cassette contenant deux filtres en fibres de verre imprégnés de chlorure de dansyle placés en série.

Pour chaque système, quatre échantillonnages ont été effectués à une concentration d'amine dans l'air équivalente à la VEMP de chaque amine. Pour les cassettes

d'acide sulfurique et de chlorure de dansyle, un autre filtre a été placé en série dans la même cassette et séparé par un espaceur afin d'évaluer leur taux de claquage (soit le pourcentage d'amine n'étant pas retenu par le système d'échantillonnage).

2.4.1 Préparation des filtres de chlorure de dansyle

Les filtres de chlorure de dansyle sont préparés en immergeant les filtres en fibres de verre de 37 mm de diamètre (Omega Specialty Instrument Co., Chelmsford, MA) dans une solution de 20 mg/mL en chlorure de dansyle. Cette solution contient aussi 5 % de tributylphosphate utilisé comme co-solvant. Après imprégnation, les filtres sont asséchés sous la hotte durant environ deux heures et conservés à 4 °C. Il est à noter que dans ces cas-ci, les filtres n'ont jamais été utilisés plus d'une semaine après leur préparation pour éviter l'hydrolyse potentielle du réactif imprégné.

2.4.2 Préparation des filtres d'acide sulfurique

Les filtres d'acide sulfurique sont préparés en suivant les méthodes OSHA pour l'analyse des isomères de phénylènediamine et de l'hydrazine [OSHA, 1991 ; OSHA, 1997]. Ainsi, 375 µL d'acide sulfurique concentré sont dilués dans 50 mL de méthanol. Cette solution sert à immerger les filtres en fibres de verre. Par la suite, les filtres sont asséchés sous la hotte durant environ deux heures et conservés à 4 °C.

2.4.3 Préparation du mélange des sept amines

Dans un ballon volumétrique de 5 mL, 97,5 mg de diéthanolamine sont transférés puis 525 μL de morpholine, 55 μL d'éthanolamine, 385 μL de la solution 40 % de diméthylamine, 55 μL d'aniline, 270 μL de la solution 40 % de méthylamine et 130 μL d'isopropylamine sont ajoutés à la seringue. Le ballon volumétrique est jaugé avec de l'acétone. Un volume de 10 μL du mélange des sept amines correspond à une concentration équivalente à la VEMP pour chacune des amines pour un volume de prélèvement de 15 L d'air.

2.4.4 Génération des amines dans l'air

Les cassettes d'échantillonnage de 37 mm de diamètre (Omega Specialty Instrument Co., Chelmsford, MA) contenant les filtres de chlorure de dansyle ou d'acide sulfurique sont reliées directement à la sortie du système de génération illustré à la figure 1.7. Une pompe (Gilian HFS-513 A, Sensidyne, Clearwater, FL) connectée après le système d'échantillonnage aspire 15 L d'air à un débit de 1 L/min afin de permettre l'échantillonnage des vapeurs et des aérosols d'amines. Pour aider à la génération des amines les moins volatiles, le système de génération est chauffé à 50 °C pour les essais effectués avec la majeure partie des amines et à 90 °C pour les essais effectués avec la diéthanolamine. Ces températures étaient mesurées avec un thermocouple et ajustées avec un rhéostat avant la connexion du système de prélèvement et de la pompe au générateur. Un volume de 10 μL du mélange des sept amines est injecté dans le système de génération.

2.4.5 Désorption et dérivation des filtres échantillonnés

Immédiatement après échantillonnage, les filtres de chlorure de dansyle sont placés dans 4 mL d'une solution acétonitrile/eau (90 : 10). De plus, environ 100 mg de bicarbonate de sodium sont ajoutés afin de neutraliser l'acide généré lors de la dérivation.

Immédiatement après échantillonnage, les filtres d'acide sulfurique sont placés dans 4 mL d'une solution contenant 2,5 mg/mL de chlorure de dansyle dans un mélange acétonitrile/eau (90 : 10). Environ 100 mg de bicarbonate de sodium sont ajoutés afin de neutraliser l'acide généré lors de la dérivation et servent aussi, dans ce cas-ci, à la neutralisation de l'acide contenu sur les filtres.

Afin d'assurer la dérivation complète des amines, l'analyse se fait après 15 h de réaction. Avant l'analyse, les échantillons sont filtrés sur les filtres Millex GV (0,22 µm, 13 mm) afin d'enlever les particules en suspension. L'analyse de cette solution est effectuée avec la méthode simultanée (décrite en 2.9.3) suite à une dilution d'un facteur 10.

2.4.6 Échantillonnage avec les barboteurs

Les barboteurs coniques sont remplis avec 15 mL d'une solution contenant 2,5 mg/mL de chlorure de dansyle dans un mélange acétonitrile/eau (90 : 10). Environ 800 mg de bicarbonate de sodium sont ajoutés dans le barboteur avant le prélèvement pour neutraliser les acides formés lors de la dérivation. L'échantillonnage des amines se fait en suivant la procédure de génération des amines dans l'air décrite précédemment (section 2.4.4). Cependant, un tube de téflon joint le barboteur à l'extrémité du système de génération. Par la suite, le barboteur est scellé afin de permettre la dérivation complète des amines pendant au

moins 15 h. Avant l'analyse, le contenu du barboteur est décanté dans un ballon volumétrique de 25 mL. Le barboteur est lavé à l'acétonitrile puis le ballon volumétrique est jaugé. Cette solution est par la suite filtrée sur des filtres Millex GV (0,22 μm , 13 mm) et analysée selon les mêmes conditions que pour les échantillonnages avec filtres.

2.5 Effet de l'ajout de l'étalon interne sur l'échantillonnage

Afin d'évaluer l'effet de l'ajout de l'étalon interne sur le système d'échantillonnage de cassettes munies d'un filtre d'acide sulfurique, trois systèmes d'échantillonnage ont été comparés :

- 1) Cassette contenant un filtre en fibres de verre imprégné d'acide sulfurique seulement ;
- 2) Cassette contenant un filtre en fibres de verre imprégné d'acide sulfurique enrichi avec 2,4 mg du dérivé MOPIP ;
- 3) Cassette contenant deux filtres en fibres de verre en série, le premier imprégné d'acide sulfurique et le second enrichi avec 2,4 mg du dérivé MOPIP.

Pour les systèmes 1 et 3, quatre échantillonnages ont été effectués et six échantillonnages ont été effectués pour le système 2. Les échantillonnages ont été faits à une concentration d'amine dans l'air équivalente à la VEMP de chaque amine. Dans tous les cas, un autre filtre d'acide sulfurique a été placé en série dans la même cassette et séparé par un espaceur afin d'évaluer les taux de claquage. Le dérivé MOPIP a été ajouté sur les filtres en dispersant 100 μL d'une solution 24 mg/mL de ce dérivé dans l'acétonitrile. La procédure des points 2.4.2 à 2.4.5 a été suivie pour la préparation des filtres d'acide sulfurique, la préparation des solutions d'amines et de désorption et pour la procédure de génération des amines dans l'air. La génération des amines s'est cependant faite seulement à 50 °C et la

concentration de la solution de désorption en chlorure de dansyle est passée de 2,5 mg/mL à 5,5 mg/mL. Les analyses de ces échantillons ont été effectuées avec la méthode simultanée (décrite en 2.9.3) suite à une dilution d'un facteur 10.

2.6 Validation du système d'échantillonnage optimal

Le système de cassette contenant deux filtres en fibres de verre en série, le premier imprégné d'acide sulfurique et le second enrichi avec 2,4 mg du dérivé MOPIP a été validé avec un nombre de répliques plus élevé. Pour ce faire, 18 échantillonnages ont été effectués à 50 °C et 10, à 90 °C. Ces échantillonnages ont été faits à une concentration d'amine dans l'air équivalente à la VEMP de chaque amine. Dans tous les cas, un autre filtre d'acide sulfurique a été placé en série dans la même cassette et séparé par un espaceur afin d'évaluer les taux de claquage. Le dérivé MOPIP a été ajouté sur les filtres tel que décrit dans la section 2.5. La procédure des points 2.4.2 à 2.4.5 a été suivie pour la préparation des filtres d'acide sulfurique, la préparation des solutions d'amines et de désorption et pour la procédure de génération des amines dans l'air. La concentration de la solution de désorption en chlorure de dansyle est cependant passée de 2,5 mg/mL à 5,5 mg/mL. Les analyses de ces échantillons ont été effectuées avec la méthode simultanée (décrite en 2.9.3) suite à une dilution d'un facteur 10.

2.7 Validation de l'efficacité de dérivation

Afin d'assurer la validation de l'efficacité de dérivation des amines dans la solution de désorption utilisée avec les filtres d'acide sulfurique, la solution des amines dans l'acétone a directement été injectée dans 4 mL de cette solution contenant environ 100 mg de bicarbonate de sodium. Cette validation s'est faite à quatre concentrations, soient : 0,1 (n = 12) ; 0,5 (n = 11) ; 1,0 (n = 12) et 2,0 (n = 8) fois la VEMP de chacune des amines. La procédure des points 2.4.3 et 2.4.5 a été suivie

pour la préparation des solutions d'amines et de désorption. Le volume d'injection de la solution d'amines a été varié afin d'atteindre les concentrations équivalentes à la norme désirée. Les analyses de ces solutions ont été effectuées avec la méthode simultanée (décrite en 2.9.3) suite à une dilution d'un facteur 20.

2.8 Validation de la méthode de désorption

Afin d'assurer la validation de l'étape de désorption, des essais ont été effectués en équilibre de phases. Pour ce faire, la solution des amines dans l'acétone a directement été injectée dans 4 mL de la solution de désorption utilisée pour les filtres d'acide sulfurique contenant environ 100 mg de bicarbonate de sodium. Deux validations ont été effectuées en ajoutant à la solution de désorption des filtres d'acide sulfurique contenant ou non le dérivé MOPIP (dans les mêmes conditions qu'au point 2.5) pour évaluer l'effet de l'ajout de l'étalon interne sur l'équilibre de phases.

Ces validations ont été effectuées à cinq concentrations ($n = 5 \times 6$), soient : 0,1 ; 0,25 ; 0,5 ; 0,75 et 1,0 fois la VEMP de chacune des amines. La procédure des points 2.4.2, 2.4.3 et 2.4.5 a été suivie pour la préparation des filtres d'acide sulfurique et la préparation des solutions d'amines et de désorption. La concentration de la solution de désorption en chlorure de dansyle a cependant été modifiée de 2,5 mg/mL à 5,5 mg/mL. Le volume d'injection de la solution d'amine a été varié afin d'atteindre les concentrations équivalentes à la norme désirées. Les analyses de ces solutions ont été effectuées avec la méthode simultanée (décrite en 2.9.3) suite à une dilution de 10 fois.

2.9 Validation des méthodes analytiques

Toutes les méthodes développées dans le cadre de cette étude utilisent la chromatographie liquide à haute performance à polarité de phases inversée comme technique séparative des dérivés d'amine. Seuls les modes de détection utilisés changent en fonction des besoins spécifiques à chaque méthode.

2.9.1 Solutions mères des étalons d'amines

La solution mère de chaque dérivé d'amine a été préparée pour obtenir une concentration équivalente à 5 fois la VEMP de l'amine en fonction du volume de la solution de désorption et du volume d'air échantillonné dans cette méthode. Le tableau 2.1 donne les masses de dérivés devant être pesées pour obtenir ces solutions-mères considérant leur dissolution dans 10 mL d'acétonitrile.

Tableau 2.1 Masses d'amine nécessaires pour préparer 10 mL des solutions-mères équivalentes à 5 fois la VEMP de chaque amine

Amine	Masse (mg)
Diéthanolamine	7,846 *
Éthanolamine	6,777
Méthylamine	20,746
Isopropylamine	11,130
Morpholine	48,960
Diméthylamine	20,840
Aniline	4,995

* Masse à corriger en fonction du taux de solvation du dérivé

La solution mère de l'étalon interne était, quant à elle, préparée pour obtenir une concentration de 24 mg/mL en dérivé MOPIP en fonction du taux d'hydratation de celui-ci. Pour les analyses par CLHP-UV/FL, cette solution était diluée d'un facteur de 40 dans les solutions étalons utilisées. Ainsi, pour préparer des solutions étalons de 2 mL, 50 μ L de la solution mère d'étalon interne étaient ajoutés. Ceci correspond à la concentration en solution obtenue lors de la désorption des filtres enrichis avec l'étalon interne. Pour les analyses par CLHP/ESI-SM, une dilution de 400 fois était utilisée. Ainsi, pour préparer des solutions étalons de 10 mL, 25 μ L de la solution mère d'étalon interne était ajoutés. Ceci correspond à une dilution de 10 fois des solutions de désorption obtenues ; dilution qui doit être effectuée lors des analyses de celles-ci par CLHP/ESI-SM.

2.9.2 Méthode de routine

Les analyses de routine sont effectuées par CLHP-UV/FL avec un appareil de la série 1050 d'Agilent Technologies (Palo Alto, CA). Les paramètres d'utilisation optimisés pour l'analyse sont résumés au tableau 2.2.

Tableau 2.2 Paramètres optimaux pour l'analyse par CLHP-UV/FL des dérivés dansylés des amines

CLHP	
Colonne :	Phenomenex Luna C18(2), 5 μ m 150 mm x 4,6 mm d.i.
Débit :	1,2 mL/min
Injection :	20 μ L
Phases mobiles :	ACN + 1 % v/v acide formique H ₂ O + 1 % v/v acide formique
Gradient :	0 à 3 minutes → 40 % ACN 3 à 15 minutes → 40 % à 75 % ACN (équilibre : 5 minutes)
UV	
Longueur d'onde d'absorption :	254 nm
FL	
Longueur d'onde d'excitation :	345 nm
Longueur d'onde d'émission :	530 nm

La validation de cette méthode d'analyse a été effectuée avec trois séries de cinq étalons. Le premier étalon contenait les dérivés dansylés de l'éthanolamine, la méthylamine, la morpholine et l'aniline, le second, ceux de la diéthanolamine et l'isopropylamine et le dernier, celui de la diméthylamine. Chaque série d'étalons a été répartie sur une plage de concentrations équivalente à 0,05 jusqu'à 2 fois la VEMP de chaque amine. Chaque étalon contenait l'étalon interne à une concentration de 600 μ g/mL du dérivé MOPIP. Les étalons de 0,05 fois et de 0,1 fois la VEMP de chaque amine ont été injectés dix fois afin de déterminer la limite de

quantification de la méthode qui se définit comme étant 10 fois l'écart type sur la concentration de l'étalon le plus dilué qu'il est possible d'analyser selon l'amine. Les autres étalons ont été injectés chacun à six reprises afin de déterminer l'incertitude étendue de la méthode pour chaque amine.

2.9.3 Méthode simultanée

Les analyses simultanées sont effectuées par CLHP/ESI-SM sur une trappe ionique (modèle VL) couplée à un chromatographe liquide à haute performance avec une interface d'ionisation par électronébulisation, tous de la série 1100 d'Agilent Technologies (Palo Alto, CA). Les paramètres d'utilisation optimisés pour l'analyse sont résumés au tableau 2.3. Un balayage en mode positif des ions moléculaires protonés de 250 uma à 450 uma est utilisé afin d'analyser les dérivés des amines formés.

Afin d'optimiser chacun de ces paramètres, une solution d'acétonitrile contenant 1 % d'acide formique et l'étalon interne à une concentration de 3 $\mu\text{g/mL}$ a été injectée directement en ESI-SM par pompe-seringue à un débit de 15 $\mu\text{L/minute}$. Afin de simplifier la méthode, il est à noter que ces paramètres ont été utilisés pour l'analyse de tous les dérivés d'amines, car des essais ont démontré la grande similitude des paramètres optimisés obtenus pour chaque amine.

Tableau 2.3 Paramètres optimaux pour l'analyse par CLHP/ESI-SM
des dérivés dansylés des amines

CLHP	
Colonne :	Phenomenex Luna C18(2), 3 μ m 150 mm x 2,0 mm d.i.
Débit :	0,2 mL/min
Injection :	1 μ L
Phases mobiles :	ACN + 1 % v/v acide formique H ₂ O + 1 % v/v acide formique
Gradient :	0 à 12 minutes \rightarrow 50 % à 85 % ACN (équilibre : 10 minutes)
ESI-SM	
Source d'ionisation :	Gaz de nébulisation (N ₂) : 20 psi Gaz asséchant (N ₂) : 8 L/min Température du capillaire : 350 °C Tension du capillaire : 3500 V
Analyseur de masse :	Échantillonneur no. 1 : 30,0 V Échantillonneur no. 2 : 7,0 V Lentille accélératrice de sortie du capillaire : 58,5 V Octapole : 2,70 V Octapole RF : 150,0 Vpp Octapole Δ : 2,50 V Lentilles no. 1 : -2,0 V Vitesse de balayage : 300 ms Vitesse de la trappe : 37,5 Lentilles no. 2 : -37,0 V

La validation de cette méthode d'analyse a été effectuée avec cinq étalons mixtes regroupant les 7 amines dansylées et réparties sur une plage de concentrations équivalente à 0,005 jusqu'à 0,2 fois la VEMP de chaque amine. Chaque étalon contenait l'étalon interne à une concentration de 60 $\mu\text{g/mL}$ du dérivé MOPIP. Ceci correspond à une dilution d'un facteur 10 des solutions de désorption. L'étalon de 0,005 fois la VEMP a été injecté dix fois afin de déterminer la limite de quantification de la méthode. Les autres étalons ont été injectés chacun à six reprises afin de déterminer l'incertitude étendue de la méthode pour chaque amine.

2.9.4 Méthode à haute sensibilité

Les analyses à haute sensibilité sont effectuées par CLHP/ESI-SM/SM en utilisant les mêmes conditions que lors des analyses simultanées. La détection se fait cependant sur les fragments (F) des ions moléculaires (M) des dérivés en utilisant la spectrométrie de masse en tandem. Un balayage en mode positif de 150 uma à 350 uma (125 uma à 450 uma pour l'étalon interne) est utilisé afin d'analyser ceux-ci. Le tableau 2.4 donne la liste des masses des fragments analysés pour chaque dérivé d'amine. Il est à noter que les amplitudes de fragmentation des dérivés d'amine ont été obtenues en injectant directement en ESI-SM/SM par pompe-seringue à un débit de 15 $\mu\text{L/minute}$ l'étalon équivalent à 0,1 fois la VEMP de chaque amine et contenant 60 $\mu\text{g/mL}$ du dérivé MOPIP dilué d'un facteur 20 dans une solution d'acétonitrile contenant 1 % d'acide formique.

Tableau 2.4 Paramètres de fragmentation pour l'analyse par CLHP/ESI-SM/SM des dérivés dansylés des amines

Amine	m/z [M + H] ⁺ (uma)	Amplitude de fragmentation (Vpp)	m/z [F + H] ⁺ (uma)
Diéthanolamine	339,1	0,60	252,1
Éthanolamine	295,1	1,10	280,1
Méthylamine	265,1	1,05	250,1
Isopropylamine	293,1	1,15	278,1
Morpholine	321,1	0,85	306,1
Diméthylamine	279,1	1,10	264,1
Aniline	327,1	0,60	312,1
MOPIP	426,2	0,85	192,1

La validation de cette méthode d'analyse a été effectuée avec six étalons mixtes regroupant les 7 amines et répartis sur une plage de concentrations équivalente à 5×10^{-5} jusqu'à 5×10^{-3} fois les VEMP de chaque amine. Chaque étalon contenait l'étalon interne à une concentration de 0,6 µg/mL du dérivé MOPIP. Ces étalons correspondent donc à une dilution de 100 fois de ceux utilisés avec la méthode simultanée. L'étalon de 5×10^{-5} fois la VEMP a été injecté dix fois afin de déterminer la limite de quantification de la méthode. Les autres étalons ont été injectés chacun à six reprises afin de déterminer l'incertitude étendue de la méthode pour chaque amine. Les dérivés de diéthanolamine, de méthylamine, de morpholine et d'aniline ont été analysés dans une première partie. Les dérivés d'éthanolamine et d'isopropylamine ont par la suite été analysés et, enfin, le dérivé de diméthylamine a été analysé individuellement.

3 RÉSULTATS ET DISCUSSION

3.1 Synthèse et caractérisation des étalons

3.1.1 Synthèse des étalons

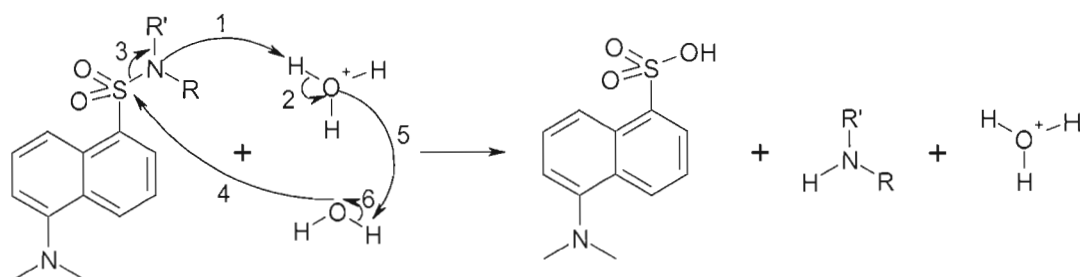
Les méthodes de synthèse développées avaient principalement pour objectif l'obtention d'étalons d'une grande pureté. Cependant, des rendements réactionnels acceptables, tels que fournis dans le tableau 3.1, ont été obtenus lors des synthèses dans lesquelles un rendement théorique de 500 mg était habituellement planifié.

Tableau 3.1 Rendements réactionnels des dérivés des amines

Amine	Rendement
Diéthanolamine	95 %
Éthanolamine	45 %
Méthylamine	52 %
Isopropylamine	74 %
Morpholine	86 %
Diméthylamine	88 %
Aniline	62 %
MOPIP	55 %

Tel que mentionné dans la section 2.2.1, la stabilité des dérivés des amines secondaires est beaucoup moins grande que celle des dérivés des amines primaires, spécialement lorsque ceux-ci sont en contact avec un milieu acide. La figure 3.1 explique ce phénomène en montrant que la dégradation en milieu acide du dérivé des amines primaires (en B) est ralentie par la répulsion de deux hydrogènes acides.

A. Dégradation des dérivés d'amines secondaires :



B. Dégradation des dérivés d'amines primaires :

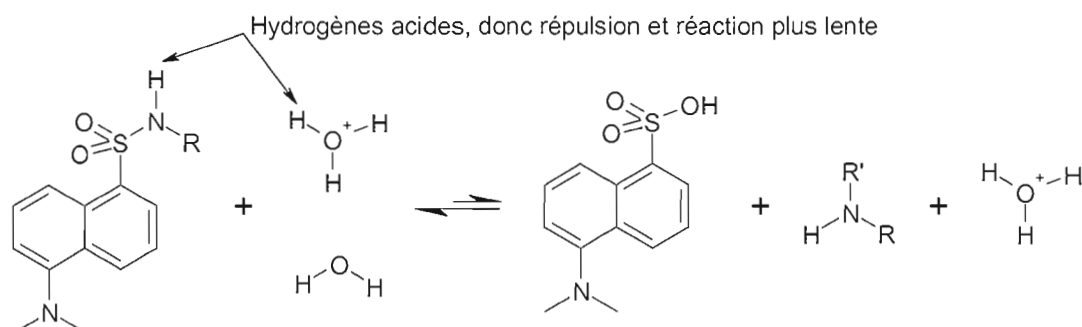


Figure 3.1 Mécanisme de dégradation en milieu acide des dérivés d'amines

Une réaction secondaire doit aussi être prise en compte lors de la synthèse des amines aromatiques. Cette réaction, à faible rendement, a été observée lors des synthèses du dérivé d'aniline dans cette étude. Il est possible de voir, dans la figure 3.2, qu'elle conduit à l'ajout d'un chromophore supplémentaire à la position α de l'amine sur le cycle aromatique. Cette réaction sera donc à surveiller lorsque la méthode sera appliquée à l'une des nombreuses amines aromatiques régies par le RSST.

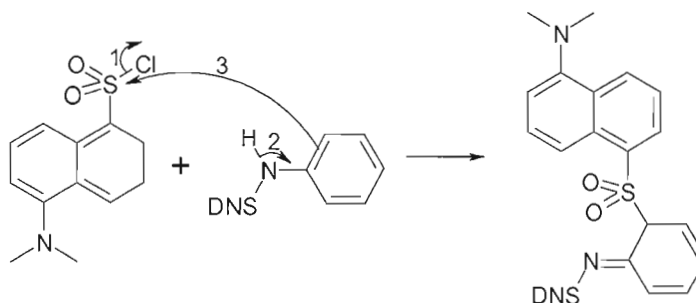


Figure 3.2 Réaction secondaire observée pour les amines aromatiques

3.1.2 Identification des étalons

La confirmation de la structure des étalons a d'abord été effectuée par résonance magnétique nucléaire du proton. Les différents spectres ainsi obtenus sont présentés dans l'appendice B. Les assignations des protons effectuées pour chaque série de pics ont permis de confirmer l'exactitude des structures des étalons. Ces assignations ont été effectuées par le logiciel HNMR Predictor de Advanced Chemistry Development (Toronto, ON) qui utilise des algorithmes basés sur une base de données de plus de 1 440 000 résultats expérimentaux (175 000 structures chimiques) pour prédire les spectres RMN ^1H des composés. Pour les dérivés de diéthanamine et d'éthanamine, les assignations des protons des groupements OH ont aussi été vérifiées un échange de proton avec D_2O .

L'injection directe des étalons en spectrométrie de masse a aussi été utilisée pour confirmer la masse moléculaire de chaque dérivé (SM simple) et leur structure (SM en tandem). Les spectres ainsi obtenus sont présentés dans l'appendice C. Pour chaque ion moléculaire (obtenu en SM simple) représentant un dérivé dansylé d'une amine, l'assignation des pics des différents fragments (obtenus en SM en tandem) a permis de confirmer l'exactitude des structures des étalons.

3.1.3 Pureté des étalons

Des analyses par CLHP-UV/FL et CLHP/ESI-SM ont permis de vérifier si les étalons contenaient des traces d'impuretés (principalement des traces de chlorure de dansyle). Ces analyses ont toutes démontré la présence d'un seul pic pour chaque étalon correspondant au dérivé de l'amine. Ceci permet de conclure à la grande pureté des dérivés synthétisés en fonction des méthodes développées.

3.1.4 Taux de solvant résiduel dans les étalons

Les analyses thermogravimétriques ont démontré des quantités de solvants résiduelles de l'ordre de 1 % à 2 % pour la plupart des étalons à l'exception du dérivé de diéthanolamine qui contient 16 % de solvant résiduel. Ce dernier pourcentage a été considéré dans les calculs effectués dans cette étude.

Le dérivé de MOPIP contient, de son côté, des résidus de solvants variables d'une synthèse à l'autre en fonction des temps de séchage dans le dessiccateur. Ainsi, pour corriger ce problème, pour chaque lot de dérivé synthétisé, des étalons ont été préparés afin de pouvoir comparer directement les surfaces des pics du dérivé MOPIP dans les analyses d'échantillons.

Il est à noter qu'aucun des dérivés ne contenait de trace de produits non volatilisés à 1000 °C, ce qui indique l'absence de sels dans ceux-ci (restes de sulfate de magnésium, par exemple).

3.2 Validation des méthodes analytiques

3.2.1 Méthode de routine

Le tableau 3.2 donne les paramètres statistiques obtenus lors de la validation de la méthode d'analyse de routine avec une détection par ultraviolet. Il est possible d'y voir la sensibilité de cette technique d'analyse ainsi que la corrélation obtenue pour les étalons injectés. De plus, les limites de quantification obtenues sont données en concentration d'amine et en facteur par rapport à la norme de chaque amine. Enfin, l'incertitude étendue analytique a été calculée à partir du coefficient de variation moyen obtenu en fonction de chaque étalon et du nombre d'injections effectuées.

Des exemples des chromatogrammes obtenus lors de cette validation sont montrés dans l'appendice D avec la figure D.1.

Tableau 3.2 Paramètres statistiques obtenus lors de la validation de la méthode d'analyse de routine avec une détection par ultraviolet

A) Étalonnage externe

Amine	Sensibilité ($\mu\text{g/mL}$) ⁻¹	R ²	LQ ($\mu\text{g/mL}$)	LQ (VEMP)	U_{anal}
Diéthanolamine	79	0,9989	3,4	0,07	6,6 %
Éthanolamine	113	0,9987	0,6	0,02	5,8 %
Méthylamine	234	0,9983	0,5	0,01	4,6 %
Isopropylamine	133	0,9965	1,0	0,02	11,3 %
Morpholine	110	0,9994	1,6	0,006	4,4 %
Diméthylamine	215	0,9996	1,5	0,02	10,0 %
Aniline	118	0,9973	0,6	0,02	7,4 %

B) Étalonnage interne

Amine	Sensibilité ($\mu\text{g/mL}$) ⁻¹	R ²	LQ ($\mu\text{g/mL}$)	LQ (VEMP)	U_{anal}
Diéthanolamine	$3,9 \times 10^{-3}$	0,9988	4,0	0,09	6,8 %
Éthanolamine	$5,7 \times 10^{-3}$	0,9973	0,7	0,02	6,3 %
Méthylamine	$11,7 \times 10^{-3}$	0,9993	0,7	0,01	5,0 %
Isopropylamine	$6,6 \times 10^{-3}$	0,9970	1,1	0,02	11,2 %
Morpholine	$5,5 \times 10^{-3}$	0,9998	2,8	0,01	3,8 %
Diméthylamine	$10,3 \times 10^{-3}$	0,9990	1,5	0,02	9,5 %
Aniline	$5,9 \times 10^{-3}$	0,9986	0,8	0,03	8,8 %

Le tableau 3.3 donne les paramètres statistiques obtenus lors de la validation de la méthode d'analyse de routine avec une détection par fluorescence. Des exemples des chromatogrammes obtenus lors de cette validation sont aussi montrés dans l'appendice D avec la figure D.3.

Tableau 3.3 Paramètres statistiques obtenus lors de la validation de la méthode d'analyse de routine avec une détection par fluorescence

A) Étalonnage externe

Amine	Sensibilité ($\mu\text{g/mL}$) ⁻¹	R ²	LQ ($\mu\text{g/mL}$)	LQ (VEMP)	U_{anal}
Diéthanolamine	1,6	0,9985	2,7	0,05	7,2 %
Éthanolamine	2,8	0,9995	0,3	0,01	6,3 %
Méthylamine	5,7	0,9977	0,2	0,003	5,1 %
Isopropylamine	4,8	0,9987	0,9	0,02	7,3 %
Morpholine	2,0	0,9995	1,4	0,005	4,3 %
Diméthylamine	4,4	0,9999	0,5	0,007	3,7 %
Aniline	3,4	0,9992	0,4	0,01	4,3 %

B) Étalonnage interne

Amine	Sensibilité ($\mu\text{g/mL}$) ⁻¹	R ²	LQ ($\mu\text{g/mL}$)	LQ (VEMP)	U_{anal}
Diéthanolamine	$3,8 \times 10^{-3}$	0,9984	2,6	0,05	7,5 %
Éthanolamine	$6,7 \times 10^{-3}$	0,9997	0,6	0,02	7,5 %
Méthylamine	$13,3 \times 10^{-3}$	0,9984	0,4	0,008	6,4 %
Isopropylamine	$11,5 \times 10^{-3}$	0,9985	1,0	0,02	7,8 %
Morpholine	$4,7 \times 10^{-3}$	0,9996	2,2	0,008	5,1 %
Diméthylamine	$10,4 \times 10^{-3}$	0,9995	0,6	0,008	4,2 %
Aniline	$8,0 \times 10^{-3}$	0,9996	0,2	0,005	3,5 %

Ces tableaux montrent bien que l'ajout d'un étalon interne n'a pas d'effet significatif sur la sensibilité et l'incertitude étendue de la méthode analytique. En étalonnage externe, comme en étalonnage interne, la méthode d'analyse développée par CLHP-UV possède une incertitude étendue variant entre 4 % et 12 % dépendamment de l'amine analysée. La limite de quantification du détecteur utilisé est de l'ordre de 0,01 fois la VEMP de chacune des amines à l'exception de la diéthanolamine qui est un peu plus difficile à analyser à faible concentration étant donné la proximité du pic de son dérivé avec le front de solvant. Lorsqu'on utilise une détection par fluorescence, les incertitudes étendues baissent pour atteindre 3 % à 8 % selon l'amine. De plus, un léger gain de sensibilité est observé et fait passer toutes les limites de quantification légèrement en deçà de 0,01 fois la VEMP de chacune des amines, ici encore, à l'exception de la diéthanolamine. Il est à noter que ce gain de sensibilité est très faible par rapport à ce qui est attendu avec une détection par fluorescence. Ceci est relié au détecteur utilisé, car en utilisant un détecteur de modèle L7480 de Hitachi (San Jose, CA) dans les mêmes conditions, des limites de quantification de l'ordre de 10^{-4} fois les VEMP des amines ont été mesurées. La fluorescence est donc principalement utilisée ici pour augmenter la sélectivité des analyses.

Les chromatogrammes CLHP-UV/FL présentés dans l'appendice D (figures D.1 et D.3) montrent que les sept amines ne sont pas parfaitement séparées selon la méthodologie développée. Cependant, il est à noter que la méthode d'analyse de routine servira à l'analyse individuelle des amines, car la plupart du temps, une seule amine se retrouvera dans l'air ambiant du milieu de travail échantillonné. Ainsi, la séparation complète de chaque dérivé lors de l'analyse n'est pas absolument nécessaire. De plus, lors d'échantillonnages simultanés de plusieurs amines, l'analyse par CLHP/ESI-SM sera privilégiée afin d'accroître la sélectivité. Dans ce dernier cas, la séparation des dérivés en fonction de la masse de leurs ions moléculaires permet une quantification exacte.

3.2.2 Méthode simultanée

Le tableau 3.4 donne les paramètres statistiques obtenus lors de la validation de la méthode d'analyse simultanée. Il est à noter que la courbe d'étalonnage de la méthode d'analyse s'est avérée être légèrement courbée. Une régression polynomiale d'ordre 2 a été suffisante pour obtenir une bonne corrélation. Le terme excentricité a donc été employé pour désigner l'intensité de la courbure de la droite d'étalonnage (terme A de l'équation $y = Ax^2 + Bx + C$). Des exemples des chromatogrammes obtenus lors de cette validation sont montrés à l'appendice D avec la figure D.5.

Tableau 3.4 Paramètres statistiques obtenus lors de la validation de la méthode d'analyse simultanée

A) Étalonnage externe

Amine	Sensibilité ($\mu\text{g/mL}$) ⁻¹	Excentricité ($\mu\text{g/mL}$) ⁻²	R ²	LQ ($\mu\text{g/mL}$)	LQ (VEMP)	U _{anal}
Diéthanolamine	$1,5 \times 10^7$	$-1,1 \times 10^5$	0,9999	0,09	0,002	6,1 %
Éthanolamine	$1,7 \times 10^7$	$-2,5 \times 10^5$	0,9999	0,05	0,002	4,7 %
Méthylamine	$3,4 \times 10^7$	$-5,3 \times 10^5$	0,9997	0,02	0,001	4,1 %
Isopropylamine	$4,9 \times 10^7$	$-16,2 \times 10^5$	0,9995	0,05	0,001	2,8 %
Morpholine	$2,2 \times 10^7$	$-1,2 \times 10^5$	0,9997	0,22	0,001	3,0 %
Diméthylamine	$4,2 \times 10^7$	$-8,6 \times 10^5$	0,9994	0,07	0,001	3,1 %
Aniline	$3,2 \times 10^7$	$-4,2 \times 10^5$	0,9999	0,05	0,002	4,4 %

Tableau 3.4 Paramètres statistiques obtenus lors de la validation de la méthode d'analyse simultanée (suite)

B) Étalonnage interne

Amine	Sensibilité ($\mu\text{g/mL}$) ⁻¹	Excentricité ($\mu\text{g/mL}$) ⁻²	R ²	LQ ($\mu\text{g/mL}$)	LQ (VEMP)	U _{anal}
Diéthanolamine	$6,4 \times 10^{-2}$	$-0,8 \times 10^{-4}$	0,9999	0,11	0,002	6,3 %
Éthanolamine	$7,2 \times 10^{-2}$	$-2,8 \times 10^{-4}$	0,9999	0,06	0,002	5,6 %
Méthylamine	$14,5 \times 10^{-2}$	$-14,1 \times 10^{-4}$	0,9998	0,06	0,001	5,2 %
Isopropylamine	$20,8 \times 10^{-2}$	$-58,6 \times 10^{-4}$	0,9997	0,07	0,001	3,8 %
Morpholine	$9,2 \times 10^{-2}$	$-4,2 \times 10^{-4}$	0,9998	0,38	0,001	3,7 %
Diméthylamine	$17,7 \times 10^{-2}$	$-30,4 \times 10^{-4}$	0,9996	0,06	0,001	4,1 %
Aniline	$13,6 \times 10^{-2}$	$-3,5 \times 10^{-4}$	0,9999	0,06	0,002	5,0 %

Ce tableau montre bien qu'ici aussi, l'ajout d'un étalon interne n'a pas d'effet significatif sur la sensibilité et l'incertitude étendue de la méthode analytique. En étalonnage externe, comme en étalonnage interne, la méthode d'analyse développée par CLHP/ESI-SM possède une incertitude étendue variant entre 3 % et 6 % selon l'amine analysée. La limite de quantification de la méthode est de l'ordre de 0,001 fois les VEMP de chacune des amines. Le domaine de linéarité obtenu permet donc l'analyse de routine des sept amines étudiées. Ce domaine de linéarité peut être étendu vers les plus fortes concentrations en diluant les échantillons.

La comparaison des tableaux 3.2 à 3.4 permet d'observer une baisse des incertitudes étendues analytiques en fonction du détecteur en suivant l'ordre UV > FL > SM. Ceci est directement lié à la sélectivité de l'analyse. En effet, plus la sélectivité de l'analyse est grande, moins les interférences sont possibles et donc, moins grandes sont les incertitudes étendues. La méthode d'analyse simultanée se veut donc un outil des plus intéressant, car elle permet l'analyse de plusieurs amines en même temps et ce, avec une plus grande répétabilité.

La co-élution de certains pics lors de la séparation en CLHP/ESI-SM, comme il est possible de le voir dans l'appendice D (figure D.5), cause cependant un léger problème d'atténuation de l'ionisation de certains dérivés. Ainsi, afin d'évaluer l'importance de ce problème, un étalon contenant les sept amines a été injecté ainsi que sept étalons contenant chacun une seule amine. Chaque étalon a été injecté six fois à une concentration équivalente à 0,1 fois la VEMP de chaque amine. Le tableau 3.5 donne les pourcentages d'atténuation de l'ionisation observés pour les injections simultanées par rapport aux injections individuelles pour chaque amine.

Tableau 3.5 Atténuations de l'ionisation observées dans la méthode simultanée en fonction de l'amine

Amine	Atténuation de l'ionisation
Diéthanolamine	0,8 %
Éthanolamine	0,4 %
Méthylamine	3,3 %
Isopropylamine	12,5 %
Morpholine	11,7 %
Diméthylamine	0,4 %
Aniline	0,5 %

Il est possible de voir dans ce tableau que seules l'isopropylamine et la morpholine démontrent une atténuation de l'ionisation. Elle est due au fait que les pics de ces deux dérivés se superposent complètement lors de l'analyse. Ceci peut occasionner une plus grande interaction des fonctions basiques de ces molécules. Il en résulte la neutralisation partielle de certaines molécules et donc, la perte de leur charge. Cependant, cette atténuation de l'ionisation représente environ 12 %, ce qui est acceptable. Elle peut, de plus, être corrigée par la préparation d'étalons dans les mêmes conditions (amines présentes et proportion) que les échantillons à analyser. Il est enfin à noter que la dilution des solutions semble diminuer l'atténuation de

l'ionisation observée, ce qui laisse croire que les valeurs données dans le tableau 3.5 sont des maximums.

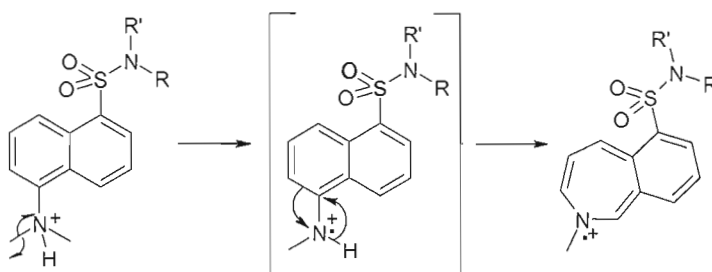
Plusieurs essais ont été effectués afin d'améliorer la séparation des dérivés pour ainsi éviter leur co-élution et donc les problèmes d'atténuation de l'ionisation. L'augmentation du pH de la phase mobile améliore grandement la séparation des dérivés et celle-ci est presque complète avec l'utilisation d'un tampon constitué de 0,2 % d'acide acétique (pH \approx 3,2 versus pH \approx 2,3 pour tampon contenant 1 % d'acide formique tel qu'utilisé). Cependant, la hausse du pH implique la co-élution du pic du dérivé MOPIP avec celui de chlorure de dansyle. Ceci rend impossible l'utilisation de cet étalon interne, car la concentration de la solution en chlorure de dansyle n'est jamais la même dépendamment de la quantité d'amines présentes. Ainsi, l'atténuation de l'ionisation du dérivé MOPIP ne serait jamais constante, ce qui implique une grande incertitude dans les analyses. Les conditions d'analyse choisies correspondent donc au meilleur compromis trouvé avec cette colonne.

Il est à noter que d'autres colonnes de polarités différentes ont aussi été étudiées afin d'améliorer la séparation des dérivés. Ces essais avaient aussi comme objectif la diminution de la traînée des pics observée dans les analyses. Cependant, ces autres colonnes (une Luna C8 et une Zorbax C18 de même dimension que la colonne utilisée) n'ont pas permis l'obtention d'une meilleure séparation. La colonne retenue (une Luna C18) s'est aussi avérée être la plus efficace pour contrer les problèmes de traînée des pics étant donné qu'elle contient des groupements *tert*-butyle greffés sur les groupements silanols restés libres après le greffage de la chaîne alkyle de 18 carbones. Ceci a pour effet de diminuer le nombre de groupements silanols libres et donc de diminuer les interactions des dérivés protonés avec ces groupements très polaires qui causent l'élargissement des pics.

3.2.3 Méthode à haute sensibilité

Afin d'accroître le ratio signal/bruit des analyses pour diminuer les limites de quantification, la spectrométrie de masse en tandem a été privilégiée pour les analyses à haute sensibilité. Cette technique permet surtout de diminuer grandement le bruit de fond, car la détection devient très spécifique et laisse donc moins de place aux interférences plus probables en CLHP/ESI-SM. Ainsi, les fragmentations des différents dérivés des amines telles que montrées dans les spectres de l'appendice C, ont été étudiées et, pour l'ensemble des dérivés, le patron de fragmentation illustré dans la figure 3.3 a été observé.

A. Formation de $[M - 14]^+ \cdot$:



B. Formation de $[C_{11}H_{11}N]^+ \cdot$ ($m/z = 157$) :

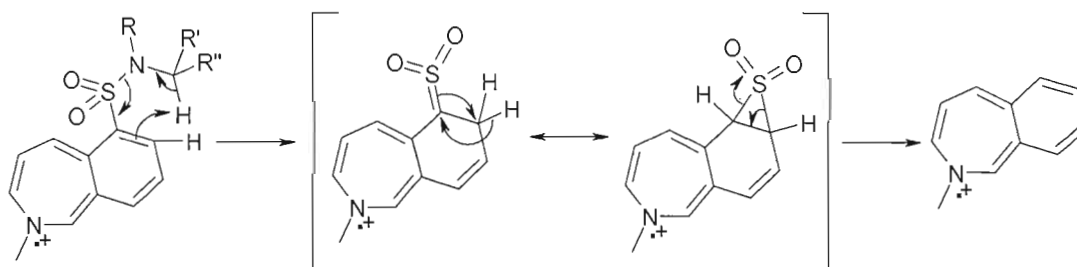


Figure 3.3 Patron de fragmentation principal des dérivés d'amine observé en CLHP/ESI-SM/SM

En analyse de l'air, de nombreux contaminants peuvent être présents dans les échantillons. Lors des analyses de traces, ces contaminants peuvent avoir des concentrations beaucoup plus grandes que l'analyte et donc une faible interférence de l'un d'eux dans l'analyse peut fausser grandement les résultats. Ainsi, la plus grande sélectivité possible est requise lors des analyses à haute sensibilité. Pour cette raison, ce sont les fragments de type $[M - 14]^+$ qui ont été privilégiés pour les analyses par CLHP/ESI-SM/SM. Ces fragments, produits par la perte d'un groupement méthyle de l'azote tertiaire du chromophore, contiennent encore l'amine. Leur masse est donc fonction de celle de l'amine, ce qui leur procure une grande sélectivité. Pour qu'un contaminant interfère dans l'analyse, il doit donc avoir le même temps de rétention que l'analyte, mais son ion moléculaire et un de ses fragments doivent, de plus, posséder le même ratio masse/charge que ceux de l'analyte. Toutes ces conditions doivent être rencontrées simultanément, ce qui rend peu probable la présence d'interférences.

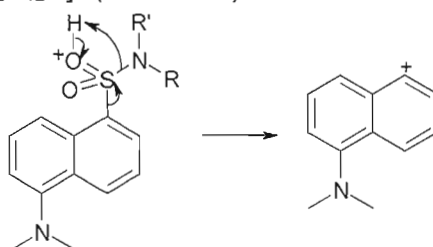
Le fragment de type $[M - 14]^+$ est le produit d'une scission homolytique de la molécule stabilisée par la grande résonance de celle-ci. Suite à ce clivage, la formation d'un cycle à 7 atomes avec l'azote chargé positivement est supposée, car ceci permettrait de stabiliser la molécule. La formation de ce cycle s'apparente à celle observée pour l'ion tropylium. Ce clivage est donc rapidement formé, ce qui fait de ce fragment le produit cinétique de la fragmentation.

Le fragment $[C_{11}H_{11}N]^+$, thermodynamiquement favorisé, se forme suite à un réarrangement et il est présent dans les spectres de toutes les amines. Le patron de ce réarrangement est inspiré des travaux de Oprean et *al.* [Oprean et *al.*, 1996]. Cependant, contrairement à Oprean et *al.* qui suggèrent une fragmentation de type homolytique en CPG/SM, un réarrangement hétérolytique est suggéré dans ce cas-ci étant donné la moins grande énergie de fragmentation induite dans une trappe ionique en CLHP/ESI-SM/SM et la scission homolytique déjà observée sur la molécule. Il est à noter la charge, localisée sur l'azote dans la figure 3.3, est en fait délocalisée dans l'ensemble des deux noyaux aromatiques, ce qui peut expliquer un réarrangement sur un autre site de la molécule. De plus, la fragmentation du

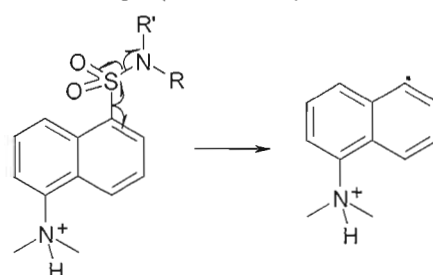
fragment $[M - 14]^+$ en SM³ donne lieu à la formation de $[C_{11}H_{11}NSO_2]^+$ ($m/z = 221$) et de $[C_{11}H_{11}N]^+$ ($m/z = 157$), ce qui est en accord avec le patron de fragmentation proposé. Le réarrangement thermodynamique des molécules semble donc être grandement favorisé par la formation d'un aromatique stable (gardant la charge et donc détecté) tel qu'illustré dans la figure 3.3B, mais aussi par la formation de produits secondaires tout aussi stables : du SO₂ et une imine. Le sulfonamide semble donc être le point faible de la molécule où la plupart des fragmentations observées ont lieu afin de former ces trois fragments plus stables.

D'autres fragments non-spécifiques peuvent se former en suivant des patrons de fragmentation secondaires tels que proposés dans la figure 3.4 en fonction de l'interprétation des spectres SM/SM de l'Appendice C. Conjugée à la formation de ces fragments indésirables, la formation de $[C_{11}H_{11}N]^+$ peut impliquer une perte de signal importante lors de l'analyse des fragments de type $[M - 14]^+$. Pour les dérivés d'éthanolamine, de méthylamine, de diméthylamine et d'aniline, le fragment $[M - 14]^+$ est cependant très intense et peut être utilisé pour les analyses sans perte importante de sensibilité. Par contre, des pertes de sensibilité importantes doivent être consenties pour l'analyse des dérivés d'isopropylamine et de morpholine dans lesquels la formation de $[C_{11}H_{11}N]^+$ est très présente.

A. Formation de $[C_{12}H_{12}N]^+$ ($m/z = 170$) :



B. Formation de $[C_{12}H_{12}N + H]^+$ ($m/z = 171$) :



C. Formation de $[C_{12}H_{13}N + H]^+$ ($m/z = 172$) :

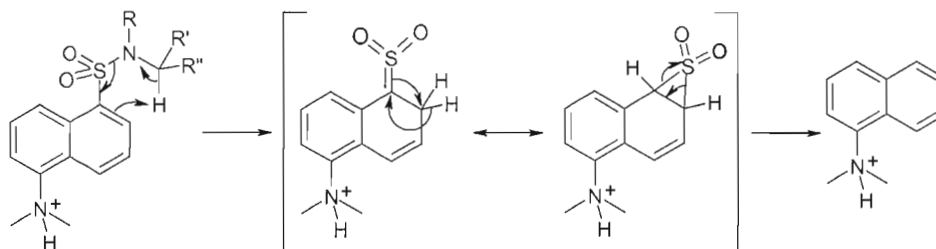


Figure 3.4 Patrons de fragmentations secondaires indésirables observés en CLHP/ESI-SM/SM

L'intermédiaire du réarrangement du patron de fragmentation principal tel qu'illustré dans la figure 3.3B ($[C_{11}H_{11}NSO_2]^+$; $m/z = 221$) est aussi retrouvé dans les spectres de certains dérivés où la formation de $[C_{11}H_{11}N]^+$ est importante (i.e. principalement morpholine et isopropylamine). Il est à noter que la formation de $[C_{12}H_{12}N]^+$ ($m/z = 170$) implique une protonation de la molécule sur le sulfonyle qui est un site de basicité un peu moindre que l'amine tertiaire. Cette plus grande basicité de l'amine tertiaire explique le fait que le fragment $[C_{12}H_{12}N]^+$ ($m/z = 170$) soit de faible intensité. Les fragments $[C_{12}H_{12}N + H]^+$ ($m/z = 171$) et $[C_{12}H_{13}N + H]^+$ ($m/z = 172$) sont, quant à eux, respectivement des produits cinétiques et thermodynamiques de

fragmentation de la molécule. Ainsi, le fragment $[C_{12}H_{12}N + H]^+$ ($m/z = 171$) est toujours d'intensité supérieure au fragment $[C_{12}H_{13}N + H]^+$ ($m/z = 172$) dont la formation rapide dans la trappe ionique n'est pas favorisée. Ces fragments, comme dans le patron de fragmentation principal, conduisent tous deux à la formation d'un aromatique stable et du SO_2 ainsi qu'à la libération de l'amine (sous forme radicalaire cinétiquement ou sous forme d'imine thermodynamiquement). Leur formation est cependant moins favorisée face au patron de fragmentation principal, car celui-ci conduit à la formation rapide d'une structure aromatique à 11 atomes qui stabilise grandement la molécule.

Pour le dérivé de diéthanamine, la formation d'un fragment spécifique aux alcoolamines permet d'obtenir une bonne sensibilité tout en gardant une sélectivité élevée. Le patron de formation de ce fragment, l'acide 1-(diméthylamino)-5-naphtalènesulphonique protoné ($m/z = 252$), est illustré dans la figure 3.5. Il est à noter que ce patron de fragmentation suggère une protonation du dérivé sur le sulfonyle favorisée par la formation d'un fragment dont la charge est stabilisée par résonance. Ce fragment est aussi observé avec le dérivé d'éthanolamine, mais le fragment $[M - 14]^+$ y est plus intense et plus sélectif et son analyse est donc privilégiée.

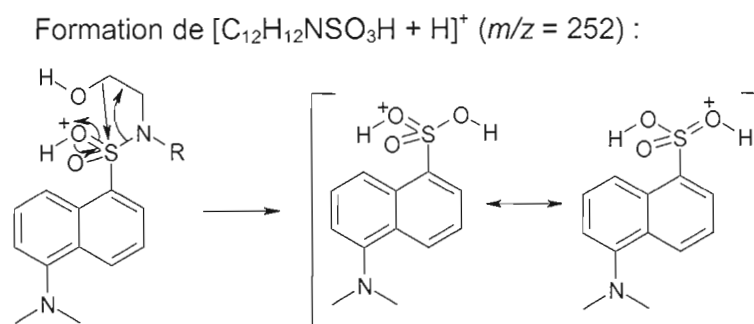


Figure 3.5 Patron de fragmentation spécifique aux alcoolamines observé en CLHP/ESI-SM/SM

Enfin, étant donné que le MOPIP contient une amine tertiaire libre plus basique que celle contenue sur le chromophore, cette partie de la molécule est donc plus apte à se protoner. Ceci pourrait expliquer le fait que le dérivé MOPIP possède ses propres patrons de fragmentation. La formation du fragment principal observé est illustrée dans la figure 3.6. Ce fragment, produit de scissions homolytiques, mène à la formation de molécules de plus grande stabilité (i.e. un aromatique, le SO_2 et l'amine sous sa forme native) tel que suggéré avec les fragmentations des dérivés des autres amines. Il permet une grande sélectivité, tout en conservant une bonne sensibilité, pour l'analyse du dérivé MOPIP.

Formation de $[\text{MOPIP}]^+ \cdot$ ($m/z = 192$) :

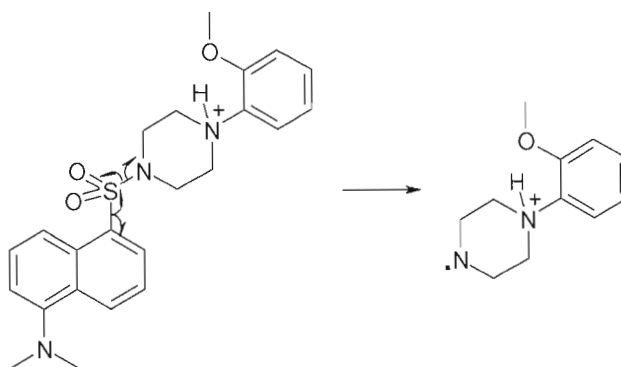


Figure 3.6 Patron de fragmentation spécifique au dérivé MOPIP observé en CLHP/ESI-SM/SM

Il est à noter que la fragmentation du dérivé MOPIP conduit aussi à la formation d'un autre fragment très intense à $m/z = 150$. Cette fragmentation serait le produit d'une scission homolytique des deux liens en α des amines contenues dans le MOPIP. Elle est reportée dans la littérature avec le dérivé dansylé d'une molécule similaire au MOPIP [Dalvie et O'Donnell, 1998]. Le fragment observé serait donc l'ion $[\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO} + \text{H}]^+$. La détection de ce fragment implique une protonation sur l'amine tertiaire, plus basique, du dérivé MOPIP. Pour cette raison, ce site de protonation a aussi été privilégié pour le fragment $[\text{MOPIP}]^+ \cdot$ au lieu d'une protonation sur l'amine secondaire terminale.

Avec cette approche, les paramètres statistiques donnés au tableau 3.6 ont été obtenus lors de la validation de la méthode d'analyse à haute sensibilité. Il est à noter que comme pour la méthode simultanée, une régression polynomiale d'ordre 2 a été utilisée pour cette méthode d'analyse. De plus, l'étalon dont la concentration est équivalente à 5×10^{-3} fois la norme de chaque amine n'a pas été considéré dans l'étalonnage interne, car la surface du pic de MOPIP dans celui-ci était très différente des autres, probablement à cause d'une erreur dans la préparation de cette solution. Ceci laisse néanmoins un nombre d'échantillons de 34 pour cette validation, ce qui est rencontre amplement les normes de validation du NIOSH [Kennedy et al., 1995]. Des exemples des chromatogrammes obtenus lors de cette validation sont montrés à l'appendice D avec la figure D.8.

Tableau 3.6 Paramètres statistiques obtenus lors de la validation de la méthode d'analyse à haute sensibilité

A) Étalonnage externe

Amine	Sensibilité ($\mu\text{g/mL}$) ⁻¹	Excentricité ($\mu\text{g/mL}$) ⁻²	R ²	LQ ($\mu\text{g/mL}$)	LQ (VEMP)	U _{anal}
Diéthanolamine	$7,4 \times 10^6$	$-2,1 \times 10^6$	0,99998	0,002	4×10^{-5}	11,8 %
Éthanolamine	$11,9 \times 10^6$	$-1,7 \times 10^6$	0,99976	0,002	5×10^{-5}	13,6 %
Méthylamine	$38,5 \times 10^6$	$-17,3 \times 10^6$	0,99999	0,002	3×10^{-5}	8,0 %
Isopropylamine	$12,2 \times 10^6$	$-4,1 \times 10^6$	0,99999	0,002	4×10^{-5}	10,3 %
Morpholine	$4,4 \times 10^6$	$-0,6 \times 10^6$	0,99990	0,011	4×10^{-5}	9,7 %
Diméthylamine	$29,0 \times 10^6$	$-16,6 \times 10^6$	0,99995	0,002	3×10^{-5}	6,6 %
Aniline	$52,5 \times 10^6$	$-39,9 \times 10^6$	0,99998	0,001	3×10^{-5}	9,5 %

Tableau 3.6 Paramètres statistiques obtenus lors de la validation de la méthode d'analyse à haute sensibilité (suite)

B) Étalonnage interne

Amine	Sensibilité ($\mu\text{g/mL}$) ⁻¹	Excentricité ($\mu\text{g/mL}$) ⁻²	R ²	LQ ($\mu\text{g/mL}$)	LQ (VEMP)	U _{anal}
Diéthanolamine	1,7	0,18	0,99999	0,002	4 x 10 ⁻⁵	12,8 %
Éthanolamine	3,4	-4,17	0,99999	0,002	7 x 10 ⁻⁵	15,2 %
Méthylamine	8,6	-0,45	0,99996	0,002	3 x 10 ⁻⁵	9,3 %
Isopropylamine	4,2	-0,98	0,99995	0,003	5 x 10 ⁻⁵	12,2 %
Morpholine	1,0	-0,14	0,99998	0,011	4 x 10 ⁻⁵	10,3 %
Diméthylamine	8,4	-2,00	0,99995	0,002	3 x 10 ⁻⁵	7,1 %
Aniline	11,8	-0,83	0,99995	0,001	3 x 10 ⁻⁵	10,9 %

Ce tableau montre bien qu'ici aussi, l'ajout d'un étalon interne n'a pas d'effet significatif sur la sensibilité et l'incertitude étendue de la méthode analytique. En étalonnage externe comme en étalonnage interne, les limites de quantification atteintes avec la méthode haute-sensibilité sont de 30 à 65 fois plus basses que celles atteintes avec la méthode simultanée. Un gain de près de deux ordres de grandeur est ainsi réalisé. Il est aussi à noter que pour l'analyse du dérivé de diéthanolamine, des limites de quantification 10 fois plus basses sont atteintes en considérant le fragment correspondant à l'acide 1-(diméthylamino)-5-naphtalènesulphonique protoné (tel que donné dans le tableau 3.6) au lieu de celui correspondant à une perte d'un méthyle sur le chromophore (résultats non-donnés). Le compromis sur la sélectivité de l'analyse, fait en gardant un fragment qui est spécifique aux alcoolamines, vaut donc la peine d'être effectué. Enfin, des incertitudes étendues de 7 % à 15 % sont obtenues en étalonnage externe comme en étalonnage interne avec cette méthode d'analyse. Ces incertitudes étendues correspondent au double de celles obtenues avec la méthode d'analyse simultanée. Cette hausse des incertitudes étendues est normale en considérant la très faible

quantité d'amine analysée (quelques dizaines de pg ou quelques centaines de fmol à la limite de quantification) et l'incertitude sur la fragmentation des dérivés.

La méthode à haute-sensibilité implique cependant une contrainte lors de l'analyse des dérivés d'éthanolamine et d'isopropylamine. En effet, les masses de ces dérivés sont très près (comme il est possible de le voir dans le tableau 2.4) et il y a donc interférence lors de l'analyse, ce qui implique une grande variation des résultats. En effet, en analysant simultanément l'éthanolamine et l'isopropylamine, des coefficients de variation très élevés sont obtenus pour les étalons dilués (i.e. 5×10^{-5} et 1×10^{-4} fois la VEMP) du dérivé d'éthanolamine et de très faibles corrélations sont obtenues pour le dérivé d'isopropylamine. Ainsi, la validation à haute-sensibilité pour ces deux amines a dû être effectuée individuellement dans les mêmes conditions que pour les autres amines (voir point 2.9.4).

3.3 Validation de l'efficacité de dérivation

La solution de dérivation a été optimisée par rapport à celle utilisée dans le développement préliminaire de ce projet [Tranchand, 2002] en ajoutant du bicarbonate de sodium et 10 % d'eau à l'acétonitrile. Le bicarbonate de sodium sert ici à neutraliser l'acide formé lors de la réaction des amines avec le chlorure de dansyle. Cependant, il est très peu soluble dans l'acétonitrile et l'ajout d'eau sert donc à favoriser sa solubilisation. L'ajout de cette base a permis de diminuer grandement la variation des taux de dérivation des amines. En effet, dans l'acétonitrile seule, les amines pouvaient être neutralisées par l'acide formé et donc, ne pas être dérivées par le chlorure de dansyle.

Le tableau 3.7 donne les paramètres statistiques obtenus lors de la validation de l'efficacité de dérivation. Cette validation a été effectuée afin de déterminer si la dérivation de l'amine pour l'analyse implique des pertes d'amines ou un effet important sur l'incertitude étendue globale de la méthode. Le taux de dérivation

moyen de chacune des amines a été calculé à partir des résultats obtenus par rapport à des étalons de concentrations en solution équivalentes à celles attendues. La corrélation de la réponse en fonction des concentrations de chacune des injections faites ainsi que les incertitudes étendues ont aussi été calculées pour chacune des amines.

Tableau 3.7 Paramètres statistiques obtenus lors de la validation de l'efficacité de dérivation

Amine	Dérivation moyenne	R ²	U _{dériv}
Diéthanolamine	96,4 %	0,9994	6,5 %
Éthanolamine	94,3 %	0,9999	7,7 %
Méthylamine	98,6 %	0,9999	7,7 %
Isopropylamine	99,0 %	0,9998	5,2 %
Morpholine	101,2 %	0,9994	4,4 %
Diméthylamine	101,1 %	0,9993	6,2 %
Aniline	87,8 %	0,9999	7,0 %

La méthode de dérivation démontre une réaction moyenne des amines avec le chlorure de dansyle d'au moins 94 % à l'exception de l'aniline (88 %). Cette plus grande difficulté de dérivation de l'aniline est directement reliée à son caractère aromatique qui rend l'amine moins basique, ce qui résulte en une cinétique de réaction plus lente avec le chlorure de dansyle. Néanmoins, la méthodologie utilisée dans la dérivation permet tout de même une récupération quantitative de cette amine réagissant difficilement avec le chlorure de dansyle, ce qui laisse croire qu'une procédure unique pourrait être utilisée peu importe la nature de l'amine échantillonnée (i.e. aliphatique, aromatique ou alcoolamine). Les incertitudes étendues obtenues pour les différentes amines sont de l'ordre de 6 % à 8 %. Il est donc possible de constater que l'étape de dérivation n'ajoute pas beaucoup d'incertitude (i.e. 1 % à 3 % de plus) à la méthode en considérant les incertitudes étendues obtenues pour la méthode d'analyse simultanée.

Pour cette validation, la concentration de la solution de désorption en chlorure de dansyle a été ajustée pour dériver les amines à une fois leurs VEMP sans grand excès (excès molaire en DNS-Cl de 1,15 : 1). Ainsi, un problème a été rencontré avec les solutions contenant les amines à deux fois leurs VEMP. Le manque de chlorure de dansyle a fait en sorte de résulter en une dérivation partielle des amines contenues dans ces solutions ($n = 4$) tel que montré dans le tableau 3.8.

Tableau 3.8 Dérivations moyennes obtenues lors des premiers essais à des concentrations d'amines équivalentes à deux fois leurs VEMP

Amine	Dérivation moyenne (2 VEMP)
Diéthanolamine	3,4 % \pm 0,2 %
Éthanolamine	9 % \pm 4 %
Méthylamine	18 % \pm 4 %
Isopropylamine	2,0 % \pm 0,1 %
Morpholine	104 % \pm 6 %
Diméthylamine	89 % \pm 4 %
Aniline	1,1 % \pm 0,6 %

Ces valeurs sont cependant un bon indicateur des cinétiques de dérivation de chaque amine. Il est possible de voir que les amines secondaires aliphatiques (i.e. morpholine et diméthylamine) sont celles qui ont le plus rapidement réagi avec le réactif afin d'être presque complètement dérivées. La méthylamine, une amine primaire aliphatique, a suivi avec une dérivation de 18 %. Il est à noter que l'isopropylamine, une autre amine primaire aliphatique, aurait certainement obtenu une aussi bonne dérivation si ce n'avait été de sa grande volatilité (elle s'est probablement évaporée avant d'être dérivée). Les alcoolamines (i.e. diéthanolamine et éthanolamine) suivent avec des dérivations comprises entre 5 % et 10 %. Enfin, l'aniline, une amine aromatique, n'a presque pas réagi étant donné, tel que mentionné précédemment, sa moins grande basicité. Il est donc possible de conclure, sur la base des amines utilisées dans cette étude, que la cinétique de

dérivation des amines avec le chlorure de dansyle se fait en suivant l'ordre : amines secondaires aliphatiques > amines primaires aliphatiques > alcoolamines > amines aromatiques.

Pour s'assurer de corriger le problème rencontré lors de la dérivation à deux fois la VEMP des amines, un excès molaire de chlorure de dansyle de 2,5 fois pour une mole d'amine a été privilégié. Ainsi, le tableau 3.9 montre les concentrations en chlorure de dansyle de la solution de désorption devant être utilisées pour dériver chaque amine à une concentration correspondant à une fois sa VEMP en fonction de cet excès.

Tableau 3.9 Concentration en chlorure de dansyle de la solution de désorption nécessaire pour la dérivation de chacune des amines

Amine	Quantité de DNS-Cl ** (mg/mL)
Diéthanolamine	0,31
Éthanolamine	0,31
Méthylamine	1,06
Isopropylamine	0,51
Morpholine	2,06
Diméthylamine	1,01
Aniline	0,21
Total	5,47

** Pour un excès molaire de 2,5 moles de DNS-Cl pour une mole d'amine à une concentration en amine équivalente à sa VEMP et en considérant 4 mL de volume de désorption et 15 L d'air échantillonné

En considérant ce tableau, une solution de chlorure de dansyle de 5,5 mg/mL a été privilégiée pour désorber et dériver les amines après les échantillonnages. Cette concentration assure la dérivation complète des amines à une concentration équivalente à une fois leurs VEMP tout en permettant une dérivation efficace lorsque

la concentration des amines dépasse leurs VEMP. Néanmoins, lorsque toutes les amines ne sont pas présentes, il devrait être possible de considérer seulement les concentrations en réactif nécessaires aux amines présentes. Ceci permettrait de diminuer les quantités de chlorure de dansyle utilisées tout en gardant un excès molaire en celui-ci pour assurer une dérivation efficace.

3.4 Validation de la méthode de désorption

Le tableau 3.10 donne les paramètres statistiques obtenus lors de la validation de l'efficacité de désorption. Cette validation permet de déterminer, par équilibre de phase, si les amines ont plus d'affinité pour la dérivation dans la solution de chlorure de dansyle que pour le filtre d'acide sulfurique dans la solution de désorption. Le taux de désorption moyen de chacune des amines a été calculé à partir des résultats obtenus par rapport à des étalons de concentrations en solution équivalentes à celles attendues. La corrélation de la réponse en fonction de chacune des injections faites ainsi que les incertitudes étendues ont aussi été calculées pour chacune des amines. Enfin, à l'aide d'une incertitude estimée de 5 % pour le volume de prélèvement, des incertitudes étendues d'échantillonnages estimées pour chacune des amines ont été calculées ($U^*_{éch} = z [(u_{désorp})^2 + (u_{pompe})^2]^{0,5}$, où z possède une certitude de 95 %). Des exemples des chromatogrammes obtenus lors de cette validation sont montrés à l'appendice D avec la figure D.6.

Tableau 3.10 Paramètres statistiques obtenus lors de la validation de la méthode de désorption

A) Sans étalon interne

Amine	Dérivation moyenne	R ²	U _{désorp}	U* _{éch}
Diéthanolamine	100,2 %	0,9999	5,5 %	11,1 %
Éthanolamine	97,9 %	0,9985	2,9 %	10,2 %
Méthylamine	103,9 %	0,9998	6,3 %	11,5 %
Isopropylamine	98,6 %	0,9994	3,7 %	10,4 %
Morpholine	102,2 %	0,9998	3,9 %	10,5 %
Diméthylamine	96,9 %	0,9994	3,5 %	10,3 %
Aniline	102,4 %	0,9994	3,8 %	10,4 %

B) Avec étalon interne

Amine	Dérivation moyenne	R ²	U _{désorp}	U* _{éch}
Diéthanolamine	97,0 %	0,9972	5,3 %	11,0 %
Éthanolamine	97,2 %	0,9979	3,5 %	10,3 %
Méthylamine	98,8 %	0,9977	7,7 %	12,2 %
Isopropylamine	94,8 %	0,9964	8,4 %	12,6 %
Morpholine	97,3 %	0,9983	7,2 %	11,9 %
Diméthylamine	96,3 %	0,9983	3,0 %	10,2 %
Aniline	101,4 %	0,9994	5,6 %	11,1 %

Il est possible de voir dans ce tableau que la récupération des amines lors de la désorption est d'au moins 95 %, qu'il y ait ou non l'étalon interne sur les filtres. C'est donc dire que l'étalon interne n'a aucun effet sur l'efficacité de désorption ou de dérivation des amines. En fait, les petites différences de récupération observées dans ce cas-ci proviennent simplement des erreurs expérimentales et de l'utilisation d'une solution d'amine différente pour effectuer ces essais. Dans les calculs avec

les essais de désorption contenant l'étalon interne, des taux de récupération identiques sont obtenus en considérant ou non la correction par rapport à l'étalon interne.

En comparant ces valeurs à celles du tableau 3.7, il est possible de constater des taux de récupération et des incertitudes étendues similaires à celles obtenues pour la validation de l'efficacité de dérivation. Ainsi, la désorption des amines proprement dite s'effectue avec une grande efficacité, car l'incertitude étendue et la récupération des amines semblent n'être fonction que de la dérivation de celles-ci. En fait, la seule différence observée est au niveau du taux de récupération de l'aniline qui semble être grandement augmenté avec l'ajout du filtre imprégné d'acide sulfurique dans la solution de désorption. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que l'aniline peut rester trappée sur le filtre en attendant sa dérivation qui est plus difficile au lieu de se volatiliser comme c'est probablement le cas dans la validation de l'efficacité de dérivation.

Enfin, les incertitudes étendues d'échantillonnage estimées donnent un aperçu des valeurs qui doivent être attendues avec un système d'échantillonnage. Ces estimations permettront d'évaluer si les incertitudes étendues des systèmes d'échantillonnage développés sont du bon ordre de grandeur par rapport aux incertitudes étendues du reste de la méthode.

3.5 Limitation des analyses de routine

Afin d'évaluer l'effet du pic de l'acide 1-(diméthylamino)-5-naphtalènesulphonique (provenant d'une faible hydrolyse du chlorure de dansyle dans la solution de désorption), sur les premiers pics sortant dans les chromatogrammes (voir Appendice D aux figures D.2, D.4 et D.6) d'autres essais de désorption ont été effectués tel que décrit en 2.8, mais les analyses ont été effectuées avec la méthode de routine et la méthode simultanée pour comparaison. Étant donné que chaque pic est extrait en fonction de la masse de son ion moléculaire dans la méthode

simultanée, il n'y a donc pas d'effet du front de solvant (ou du moins très peu) sur l'analyse des premiers pics (i.e. la diéthanolamine et l'éthanolamine). Ainsi, deux solutions préparées tel que décrit en 2.4.3 ont été injectées directement ($n = 4$) dans la solution de désorption utilisée dans la section précédente. La première solution contenait l'éthanolamine, la méthylamine, la morpholine et l'aniline, tandis que la seconde contenait la diéthanolamine, l'isopropylamine et la diméthylamine. Cependant, étant donné la co-élution de ces deux dernières amines rendant leur analyse simultanée impossible en CLHP-UV/FL, elles n'ont donc pas été considérées dans les résultats. Le tableau 3.11 donne donc les taux de récupération moyens obtenus pour chaque amine en fonction du mode de détection utilisé lors de l'analyse.

Tableau 3.11 Taux de récupération obtenu lors de la désorption des amines en fonction du mode de détection

A) Concentration équivalente à 0,1 fois la VEMP de chaque amine

Amine	UV	FL	SM
Diéthanolamine	0 % \pm 14 %	48 % \pm 63 %	41 % \pm 57 %
Éthanolamine	126 % \pm 107 %	136 % \pm 122 %	98 % \pm 13 %
Méthylamine	93 % \pm 8 %	84 % \pm 10 %	95 % \pm 8 %
Morpholine	98 % \pm 15 %	95 % \pm 10 %	100 % \pm 10 %
Aniline	107 % \pm 24 %	89 % \pm 10 %	105 % \pm 11 %

B) Concentration équivalente à 1,0 fois la VEMP de chaque amine

Amine	UV	FL	SM
Diéthanolamine	131 % \pm 56 %	127 % \pm 102 %	86 % \pm 10 %
Éthanolamine	89 % \pm 2 %	99 % \pm 3 %	97 % \pm 2 %
Méthylamine	97 % \pm 1 %	96 % \pm 2 %	95 % \pm 7 %
Morpholine	97 % \pm 1 %	94 % \pm 2 %	95 % \pm 3 %
Aniline	98 % \pm 2 %	94 % \pm 4 %	98 % \pm 3 %

Il est d'abord à mentionner que les injections de la solution contenant la diéthanolamine à une concentration équivalente à 0,1 fois sa VEMP ont été difficiles à effectuer, ce qui explique les faibles taux de récupération obtenus, même avec la méthode simultanée. Cependant, ce tableau montre bien que l'analyse de la diéthanolamine est très difficile tant en CLHP-UV qu'en CLHP-FL. Ce dérivé est le premier à éluer et il est donc très près du front de solvant, ce qui influence l'intégration des pics. La diéthanolamine ne devrait donc être analysée que par CLHP/ESI-SM même dans les analyses de routine individuelles afin de résoudre ce problème. Le même problème, mais de façon beaucoup moins intense, est observé pour l'analyse de l'éthanolamine. Cependant, l'interférence du front de solvant est un peu moins importante sur l'intégration du pic de ce dérivé qui est le second à éluer. L'effet est donc principalement observé avec de faibles concentrations d'éthanolamine. Pour assurer une bonne analyse peu importe la concentration d'éthanolamine, la CLHP/ESI-SM aurait cependant aussi avantage à être utilisée pour l'analyse individuelle de cette amine. Enfin, ce tableau montre la grande similitude des taux de récupération obtenus pour les autres amines, peu importe le mode de détection.

3.6 Choix du réactif d'échantillonnage

La figure 3.7 montre les taux de récupération obtenus lors de la comparaison des différents systèmes d'échantillonnage. Le système de barboteur conique contenant une solution de chlorure de dansyle est ici utilisé pour contre-vérifier l'efficacité de captation des systèmes de cassettes munies de filtres en fibres de verre imprégnés soit d'acide sulfurique ou de chlorure de dansyle.

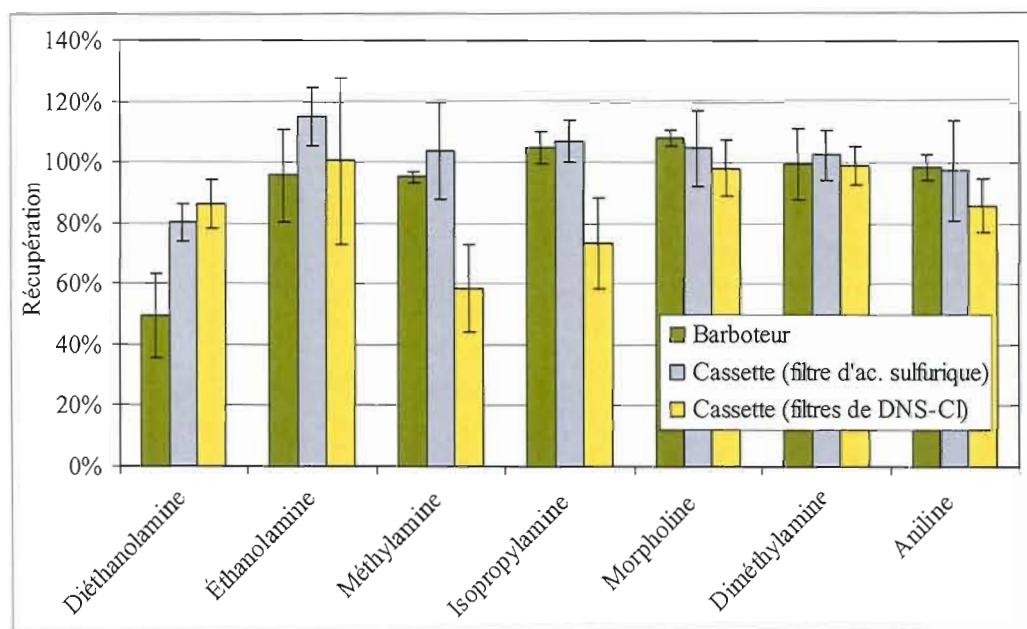


Figure 3.7 Taux de récupération moyens obtenus selon les différents systèmes d'échantillonnage

Il est possible de voir dans cette figure que la génération de la diéthanolamine dans l'air est beaucoup plus difficile que pour les autres amines étant donné sa faible volatilité ($T_{eb} = 269\text{ °C}$). L'augmentation de la température de génération, de 50 °C à 90 °C pour aider à volatiliser cette amine, a permis de passer d'une récupération moyenne de 20% à plus de 80% pour les cassettes d'échantillonnage. Cependant, il semble être impossible d'augmenter encore la température de génération avec le système utilisé. La sous-estimation de 20% sur la récupération moyenne de la diéthanolamine pourrait être reliée, tout au moins en partie, à une température de génération inadéquate ou à une condensation dans le système de prélèvement.

Cette comparaison des méthodes d'échantillonnage montre aussi que le système de cassettes de chlorure de dansyle envisagé dans la première partie exploratoire de ce projet [Tranchand, 2002] perd beaucoup de son efficacité avec des hauts débits d'échantillonnage. De tels débits sont cependant nécessaires pour échantillonner les aérosols d'amines pouvant être formés dans l'air ambiant des milieux de travail. Ainsi, il est possible de voir que les amines primaires aliphatiques (i.e.

isopropylamine et méthylamine) sont celles qui obtiennent la récupération moyenne la plus faible et donc les taux de claquage les plus élevés (environ 25 %). En fait, ces amines ont une cinétique de dérivation avec le chlorure de dansyle plus lente que les amines secondaires. Étant donné leur grande volatilité, elles passent donc à travers le filtre avant d'être captées puis dérivées. Une plus faible récupération est aussi obtenue pour l'aniline qui, tel que déjà mentionné, possède la cinétique de dérivation avec le chlorure de dansyle la plus lente étant donné son caractère aromatique. Cependant, comme cette amine est moins volatile, il est fort probable qu'elle reste en grande partie captée par le filtre et soit dérivée par la suite durant l'étape de désorption.

Il est à mentionner que le tributylphosphate, ajouté sur les filtres de chlorure de dansyle comme agent mouillant, aide à augmenter l'efficacité de captation et de dérivation des amines sur le filtre, mais que sa concentration, si elle est augmentée, en vient qu'à produire une grande variation de la ligne de base lors des analyses en CLHP-UV. De plus, la solution de chlorure de dansyle dans l'acétone servant à l'imprégnation des filtres est à sa concentration maximale. Il est donc impossible d'imprégner plus de ce réactif sur les filtres. C'est pour contourner ce problème que deux filtres de chlorure de dansyle en série ont été utilisés dans ces cassettes. L'utilisation d'un second filtre permet de capter jusqu'à 30 % de plus de produit dans le cas de l'aniline et environ 15 % de plus de produit pour les amines primaires, mais le système démontre toujours un taux de récupération global insuffisant pour son utilisation en hygiène industrielle pour ces amines. Le système de cassettes munies de filtres en fibres de verre imprégnés de chlorure de dansyle présenté dans cette étude semble donc être le système optimal pouvant être utilisé. Le chlorure de dansyle ne pourrait donc pas être envisagé pour dériver directement et quantitativement, lors de l'échantillonnage, les amines lorsque des aérosols ou des amines très volatiles et moins réactives doivent être captées.

Les travaux de Heimbecher et *al.* pourraient expliquer les problèmes rencontrés lors des échantillonnages avec les cassettes munies de filtres imprégnés de chlorure de dansyle [Heimbecher et *al.*, 1998]. Ceux-ci mentionnent que la réaction entre le chlorure de dansyle et les amines est de type S_N1 . Comme le montre la figure 3.8, le mécanisme de la réaction débute donc par l'expulsion du chlorure et l'amine se lie ensuite au sulfonyle pour créer le dérivé sulfonamide. Une telle réaction est certainement grandement désavantagée cinétiquement lorsqu'elle se fait en phase vapeur. En effet, en phase liquide, l'expulsion de l'ion chlorure est facilitée par la stabilisation de celui-ci par le solvant. C'est donc possiblement aussi pour cette raison que l'ajout de tributylphosphate a un grand effet sur la récupération des amines, car il aide à la stabilisation de l'ion chlorure libéré.

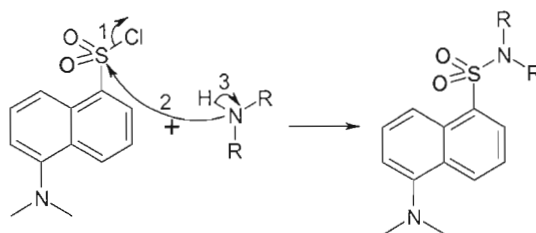


Figure 3.8 Mécanisme de la réaction entre le chlorure de dansyle et une amine

Les résultats de la figure 3.7 montrent cependant la grande similitude entre les performances obtenues avec les barboteurs et les cassettes d'acide sulfurique. En effet, l'analyse des taux de récupération obtenus pour ces deux systèmes d'échantillonnage à l'aide du test t sur deux distributions de Student a montré la très grande similitude de ceux-ci. De plus, l'analyse des incertitudes étendues pour ces deux systèmes d'échantillonnage avec le test F de Fisher a aussi montré une similitude des résultats. En considérant aussi ses faibles taux de claquage ($< 1\%$), le système de cassettes munies d'un filtre en fibres de verre imprégné d'acide sulfurique se veut le système d'échantillonnage le plus prometteur. Il sera donc utilisé pour le reste de cette étude.

3.7 Effet de l'ajout de l'étalon interne sur l'échantillonnage

Étant donné que la bonne efficacité du taux de récupération des cassettes munies d'un filtre d'acide sulfurique a déjà été démontrée dans la section précédente, la comparaison des taux de claquage obtenus avec l'ajout de l'étalon interne dans le système d'échantillonnage a été privilégiée dans cette section. Les taux de claquage des cassettes étudiées ont été déterminés comme étant la quantité d'amines recueillies sur le second filtre placé en série et séparé par un espaceur divisée par la quantité totale d'amines recueillies sur les deux filtres. Cette mesure se veut un outil plus reproductible que le taux de récupération, car elle ne dépend pas de l'efficacité de génération et est aussi plus sensible quant à l'efficacité du système d'échantillonnage.

La figure 3.9 montre donc les taux de claquage obtenus lors de l'évaluation de l'effet de l'ajout de l'étalon interne sur l'efficacité d'échantillonnage de cassettes munies d'un filtre d'acide sulfurique. Les filtres d'acide sulfurique seuls, tels que retenus dans la section précédente, ont été comparés à des filtres d'acide sulfurique auxquels 2,4 mg d'étalon interne ont été ajoutés directement et à un système muni de deux filtres en série, l'un d'acide sulfurique et l'autre contenant 2,4 mg d'étalon interne.

Il est à noter que toutes les valeurs obtenues dans cette figure proviennent d'un étalonnage externe, car le but est ici seulement d'évaluer si l'ajout de l'étalon interne dans le système d'échantillonnage a un effet sur la récupération des amines. De plus, tous les taux de récupération obtenus lors de ces échantillonnages sont supérieurs à 90 % à l'exception de ceux de la diéthanolamine pour laquelle des essais de génération à une température plus élevée n'ont tout simplement pas été faits dans cette section.

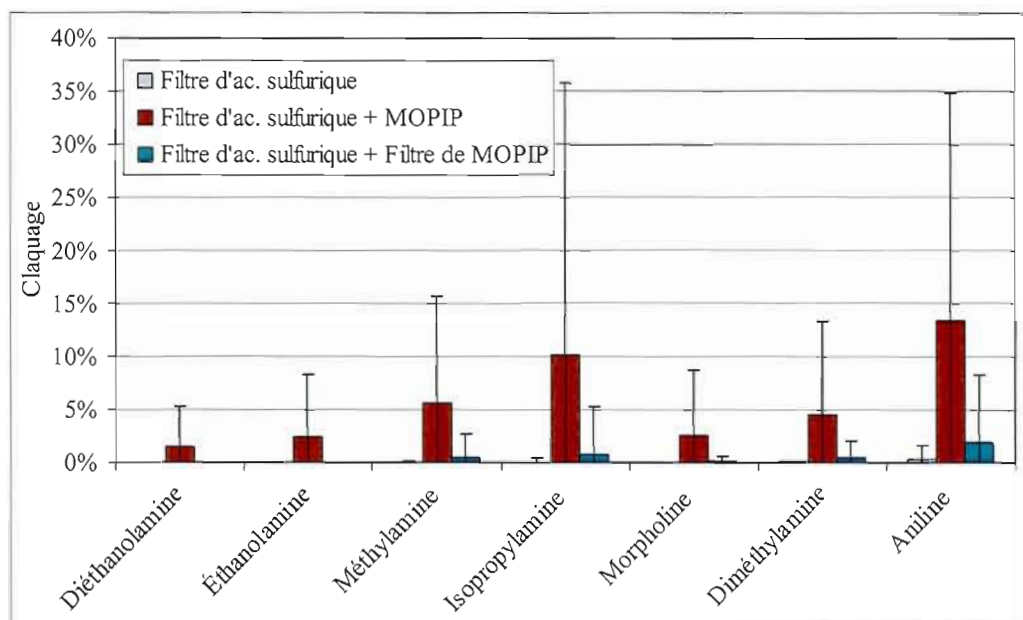


Figure 3.9 Taux de claquage moyens obtenus selon l'emplacement de l'étalon interne

La figure 3.9 montre très bien que les filtres imprégnés d'acide sulfurique auxquels l'étalon interne a été ajouté (Filtre d'ac. sulfurique + MOPIP) possèdent des claquages beaucoup plus importants résultant probablement d'une moins bonne captation des amines aux endroits où l'étalon interne a été déposé. Ces claquages dépassent même une limite de 5 % qui est normalement considérée comme acceptable en analyse de l'air selon le NIOSH [Kennedy et *al.*, 1995]. De plus, la variation de ces claquages est beaucoup plus grande. Ceci signifie que l'incertitude étendue sur les taux de récupération qui seraient obtenus avec un tel système d'échantillonnage serait, elle aussi, beaucoup plus grande. Un tel système d'échantillonnage n'est donc pas envisageable afin de permettre l'ajout de l'étalon interne.

Cependant, les cassettes contenant deux filtres en série, l'un d'acide sulfurique et l'autre contenant l'étalon interne (Filtre d'ac. sulfurique + Filtre de MOPIP), ont démontré des taux de claquage statistiquement comparables (en fonction des tests *t*

de Student et F de Fisher) à ceux obtenus avec les cassettes contenant uniquement un filtre d'acide sulfurique. Avec ce système, l'utilisation d'un étalon interne pour suivre l'ensemble du procédé (de l'échantillonnage à l'analyse) pourrait donc être effectuée sans effet sur la récupération des amines. Il est cependant nécessaire de valider ce système d'échantillonnage avec un nombre de répliques plus élevé afin d'avoir une meilleure représentativité de la distribution des taux de récupération pouvant être obtenus avec celui-ci. Les récupérations de l'isopropylamine (amine primaire aliphatique très volatile) et de l'aniline (amine primaire aromatique moins basique) seront entre autres à surveiller, car l'incertitude étendue obtenue sur leurs claquages en fonction de ces essais démontre que des claquages supérieurs à 5 % pourraient être obtenus.

3.8 Validation du système d'échantillonnage optimal

Le tableau 3.12 donne les paramètres statistiques obtenus lors de la validation du système d'échantillonnage optimal. Cette validation permet de déterminer la performance de ce système d'échantillonnage pour chaque amine suite à des essais effectués avec un nombre de répliques plus élevé que pour les essais précédemment effectués. Il est cependant à mentionner que pour les échantillonnages effectués à 50 °C, 7 des 18 essais effectués n'ont pas été considérés. Ces rejets sont pour la plupart basés sur le fait que les taux de récupération de l'isopropylamine sont inférieurs à 90 % sans qu'aucun claquage important ne soit observé. Considérant que cette amine est l'une des plus volatiles mise à l'étude dans ce projet, les différences observées au cours de ces échantillonnages ont été considérées comme étant dues à une fuite entre le système de génération et le système d'échantillonnage. Pour les mêmes raisons, 4 des 10 essais effectués à 90 °C ont été rejetés. Dans ce cas-ci, un autre essai a aussi été rejeté suite à une contamination de la solution de désorption. Des exemples des chromatogrammes obtenus lors de cette validation sont montrés à l'appendice D avec la figure D.7.

Tableau 3.12 Paramètres statistiques obtenus lors de la validation du système d'échantillonnage optimal

A) Étalonnage externe

Amine	Récupération moyenne	Claquage moyen	$U_{éch}$
Diéthanolamine	87,7 %	0,1 %	7,2 %
Éthanolamine	99,3 %	0,0 %	10,8 %
Méthylamine	97,8 %	0,0 %	10,8 %
Isopropylamine	96,7 %	0,1 %	13,4 %
Morpholine	96,7 %	0,0 %	8,3 %
Diméthylamine	96,1 %	0,2 %	8,1 %
Aniline	100,6 %	0,0 %	9,9 %

B) Étalonnage interne

Amine	Récupération moyenne	Claquage moyen	$U_{éch}$
Diéthanolamine	88,8 %	0,1 %	8,8 %
Éthanolamine	96,6 %	0,0 %	5,7 %
Méthylamine	96,1 %	0,0 %	4,6 %
Isopropylamine	94,2 %	0,1 %	9,0 %
Morpholine	95,2 %	0,0 %	7,1 %
Diméthylamine	93,8 %	0,2 %	6,0 %
Aniline	97,8 %	0,0 %	5,9 %

Il est d'abord à mentionner que quoique la génération de la diéthanolamine à 90 °C se soit un peu améliorée par rapport aux essais effectués dans la section 3.6, il est tout de même possible de voir dans ce tableau que la génération de la diéthanolamine dans l'air est beaucoup plus difficile que pour les autres amines étant donné sa faible volatilité.

Cependant, pour le reste des amines, en considérant ou non l'étalon interne dans les calculs, les taux de récupération sont d'au moins 94 % avec des claquages inférieurs à 1 %. Ces résultats sont tout à fait acceptables en considérant que des claquages jusqu'à 5 % sont permis en analyse de l'air par le NIOSH [Kennedy et *al.*, 1995]. L'ajout d'un second filtre contenant l'étalon interne au système d'échantillonnage, à la lumière de ces résultats contrairement à ceux observés dans la section 3.7, n'a donc aucun effet sur la récupération des amines. Il est par contre possible d'observer que son ajout a pour effet de corriger, lors des calculs, les taux de récupération des essais effectués impliquant une moins grande variation dans les résultats. Ceci se traduit par une diminution des incertitudes étendues pour la plupart des amines. Cette diminution de l'incertitude étendue atteint même 6 % pour la méthylamine. Ainsi, contrairement aux essais en équilibre de phases où très peu de facteurs permettaient la variation des résultats dans des conditions contrôlées de laboratoire, il est possible de voir que lors des échantillonnages, les causes d'erreur sont multiples et que l'ajout de l'étalon interne est donc un atout.

Il est à noter que les valeurs d'incertitudes étendues d'échantillonnage obtenues sont beaucoup plus petites que celles estimées dans la section 3.4. Ceci s'explique par le fait qu'une variation du débit de la pompe n'aura pas d'effet important sur la variation des résultats avec ce système de génération, car la quantité d'amine récupérée ne dépend pas du volume d'échantillonnage, mais bien de la quantité injectée dans le système. Les incertitudes étendues obtenues dans cette section doivent donc plutôt être comparées à celles obtenues pour la méthode de désorption. Il est possible de constater que celles-ci sont légèrement supérieures (jusqu'à 3 %) aux incertitudes étendues de désorption, ce qui peut s'expliquer par la variation de l'efficacité de génération entre les différents essais d'échantillonnage. Ainsi, l'incertitude étendue d'échantillonnage estimée dans la section 3.4 est une valeur qui est certainement plus représentative des incertitudes étendues qui seront retrouvées en milieu de travail avec ce système d'échantillonnage.

Les résultats obtenus avec ce système de génération permettent donc de conclure en la grande efficacité potentielle du système d'échantillonnage optimal. Cependant, la validation de l'échantillonnage effectuée dans cette étude ne doit être considérée qu'à titre provisoire en attendant une véritable validation en milieu de travail ou en chambre de génération. Ces essais, plus représentatifs des conditions réelles d'utilisation du système d'échantillonnage, permettront de comparer les résultats obtenus avec le système développé à ceux obtenus avec un système de référence. Il sera aussi très intéressant d'évaluer la fiabilité du système d'échantillonnage développé dans des conditions où de nombreuses vapeurs basiques sont présentes afin de déterminer sa capacité de captation maximale. Enfin, comme plusieurs composés peuvent être captés lors de l'échantillonnage par une simple réaction acide-base ou par adsorption, les interférences possibles de dérivation avec le chlorure de dansyle seront aussi à évaluer. Les phénols, principalement, sont des composés pouvant réagir avec ce réactif [Quirke et *al.*, 1994], mais aussi, dans des conditions plus spécifiques, des alcools et des acides carboxyliques [Bartzatt, 2001b].

3.9 Performances de la méthode en fonction de l'analyse

En fonction des incertitudes analytiques de la méthode simultanée (étant donné la détection par SM, nous dirons $u_{\text{anal (SM)}}$) et des incertitudes de désorption obtenues, il est possible de déterminer l'incertitude ajoutée seulement par l'étape de désorption (l'incertitude de désorption réduite, u'_{desorp}).

$$u'_{\text{desorp}} = [(u_{\text{desorp}})^2 - (u_{\text{anal (SM)}})^2]^{0,5}$$

À l'aide de cette incertitude réduite, il devient possible de déterminer les incertitudes étendues d'échantillonnage estimées pour chaque amine selon chaque méthode analytique à l'aide leurs incertitudes analytiques et d'une incertitude estimée à 5 % sur le débit de la pompe d'échantillonnage.

$$U^*_{\text{éch}} = Z_{(\alpha)} [(u_{\text{pompe}})^2 + (u'_{\text{desorp}})^2 + (u_{\text{anal}})^2]^{0,5}$$

Il est à noter que l'incertitude étendue d'échantillonnage englobe l'ensemble des incertitudes de la méthode (de l'échantillonnage à l'analyse) et qu'elle correspond donc à l'incertitude étendue globale de la méthode pour une amine donnée. Ainsi, en fonction de cette équation, les incertitudes étendues globales estimées du tableau 3.13 ont été calculées.

Tableau 3.13 Incertitudes étendues globales estimées selon le mode de détection lors de l'analyse

Amine	UV	FL	SM	SM/SM
Diéthanolamine	11,7 %	12,2 %	11,5 %	15,7 %
Éthanolamine	11,5 %	12,1 %	11,2 %	17,6 %
Méthylamine	12,1 %	12,7 %	12,2 %	14,3 %
Isopropylamine	16,2 %	14,2 %	12,6 %	16,9 %
Morpholine	12,0 %	12,4 %	11,9 %	15,1 %
Diméthylamine	13,4 %	10,6 %	10,6 %	12,0 %
Aniline	13,2 %	10,6 %	11,1 %	14,5 %

Ces incertitudes étendues d'échantillonnages estimées s'apparentent grandement à celles calculées dans la section 3.4. Il est à noter que u'_{desorp} a été considérée comme étant égale à zéro lorsque $u_{\text{desorp}} < u_{\text{anal}}$. Pour certaines amines, le calcul effectué selon cette équation donne donc des résultats un peu plus élevés que ceux obtenus dans la section 3.4. Ce tableau montre bien cependant qu'avec toutes les méthodes analytiques développées et pour toutes les amines, l'incertitude étendue estimée globale ne dépasse jamais la limite de 25 % considérée comme acceptable par le NIOSH [Kennedy et al., 1995]. En possédant des $U^*_{\text{éch}}$ bien en deçà de cette valeur, la méthodologie développée démontre sa grande répétitivité.

Il est aussi possible, tel que montré dans le tableau 3.14, de déterminer les limites de quantification de chaque amine dans l'air en fonction de la méthode d'analyse choisie. Ces calculs ont été effectués en considérant un volume de désorption de 4 mL et 15 L d'air échantillonné.

Tableau 3.14 Limites de quantification dans l'air selon le mode de détection lors de l'analyse

Amine	UV ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	FL ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	SM ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	SM/SM ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
Diéthanolamine	1053	704	29	0,51
Éthanolamine	173	147	16	0,53
Méthylamine	184	99	15	0,42
Isopropylamine	280	264	19	0,66
Morpholine	739	587	101	2,91
Diméthylamine	392	149	16	0,59
Aniline	203	40	17	0,26

En considérant que les méthodes UV et FL ont une étendue allant jusqu'à environ 2 fois les VEMP de chaque amine, il est possible de conclure que la méthodologie développée permet l'analyse des amines sur 5 ordres de grandeur s'étalant de 3×10^{-5} fois à 2 fois les VEMP de chaque amine. Cette méthodologie permet donc de répondre aux analyses de routine pour des concentrations avoisinant la norme, et ce en analyse individuelle ou simultanée des amines, tout comme elle permet des analyses de traces pour des cas d'hypersensibilisation aux amines.

4 CONCLUSION

Cette étude a permis de développer et de valider une procédure d'échantillonnage, de désorption et d'analyse unique pour la détermination simultanée de sept amines de structures différentes parmi les plus susceptibles d'être utilisées en milieu de travail au Québec. La validation du système d'échantillonnage optimal a permis de démontrer la grande efficacité de récupération du système de cassettes de 37 mm munies d'un filtre en fibres de verre imprégné d'acide sulfurique. L'ajout d'un étalon interne fait du dérivé dansylé du 1-(2-méthoxyphényl)pipérazine a permis de diminuer les incertitudes étendues lors de l'échantillonnage sans pour autant affecter la qualité de la récupération des amines. La méthode de désorption développée permet, quant à elle, la libération des amines des filtres et leur dérivation complète avec le chlorure de dansyle tout en ajoutant très peu d'incertitude à la méthode globale (3 % au maximum). La CLHP/ESI-SM s'est avérée une technique d'analyse efficace pour quantifier simultanément jusqu'à un millième de la norme chacune des amines avec une incertitude étendue d'environ 5 %. Cette limite de détection correspond à une concentration dans l'air variant entre 15 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ et 100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ en amine en considérant les volumes d'air échantillonné et de désorption. La spectrométrie de masse en tandem permet, quant à elle, de diminuer de deux ordres de grandeur les limites de quantification afin d'analyser à haute sensibilité les amines. Cette analyse se fait en conservant un haut degré de sélectivité en analysant des fragments spécifiques aux amines. Dans tous les cas, la méthode globale possède une incertitude étendue de l'ordre de 10 % à 18 % selon l'amine et le mode de détection choisi. Cette nouvelle approche pourra être utilisée dans l'évaluation de la qualité de l'air ambiant dans les milieux de travail et possède l'avantage de comprendre un système d'échantillonnage unique indépendant de l'amine à quantifier et pouvant être utilisé à un débit suffisant pour prélever non seulement les vapeurs, mais également les aérosols. Ceci permettra éventuellement de caractériser l'exposition professionnelle aux amines dans différents milieux de travail québécois.

5 PERSPECTIVES

Avant d'utiliser la méthode en milieu de travail, il reste à valider le système d'échantillonnage dans des conditions réelles dans lesquelles seront effectués les échantillonnages. Ceci est normalement effectué directement en milieu de travail en comparant le système développé à un système de référence, déjà validé. Dans le cas présent, plusieurs systèmes de référence validés devront simultanément être utilisés afin de couvrir l'analyse ultérieure en laboratoire des sept amines. L'évaluation en milieu de travail devra porter sur un nombre d'échantillons plus élevé ($n = 30$ au minimum par milieu de travail). Cette évaluation pourra s'effectuer en appliquant le test t pairé de Student aux résultats obtenus. Des échantillonnages devront être effectués à différentes concentrations d'amines dans l'air et aussi sous différentes conditions (humidité, température, procédés différents et interférences potentielles, etc.) tant pour des aérosols que pour des vapeurs d'amines. Cette validation devrait permettre aussi d'évaluer l'interférence causée par d'autres polluants atmosphériques, principalement ceux susceptibles de réagir avec le chlorure de dansyle.

Par la suite, la méthode pourra être étendue à un plus grand nombre de composés. Tel que mentionné dans la section 1.5.1, la diéthylènetriamine, l'éthylènediamine, l'hydrazine et la p-phénylènediamine sont des poly-amines largement utilisées pour lesquelles la méthode aura avantage à être optimisée en premier. Cette optimisation devra tenir compte du fait que ces amines auront la possibilité de former plusieurs dérivés avec le chlorure de dansyle (dérivés partiels et dérivés complets) et la solution de désorption devra peut-être être modifiée pour assurer la formation d'un seul dérivé. Enfin, l'acrylamide, l'atrazine, le carbaryl et le carbofurane, aussi grandement utilisés, devront être abordés avec beaucoup de vigilance étant donné leur grande toxicité et leur structure chimique différente.

APPENDICE A

Normes et annotations des amines listées dans le RSST

Normes et annotations des amines listées dans le RSST	80
---	----

Tableau A.1 Normes et annotations des amines listées dans le RSST

NOM	CAS ¹	Normes d'exposition du RSST					
		VEMP ² en mg/m ³ (ppm)	VECD ³ en mg/m ³ (ppm)	VP ⁴ en mg/m ³ (ppm)	Pc ⁵	Em ⁶	C ⁷
Amino-2 pyridine	504-29-0	2 (0,5)	-	-			
Amino-2 éthanol	141-43-5	7,5 (3)	15 (6)	-			
Amino-4 diphényle	92-67-1	-	-	-	X	X	C1
Amitrole	61-82-5	0,2 (0,06)	-	-			C3
Aniline	62-53-3	7,6 (2)	-	-	X		
o-Anisidine	90-04-0	0,5 (0,1)	-	-	X		C3
p-Anisidine	104-94-9	0,5 (0,1)	-	-	X		
Atrazine	1912-24-9	5	-	-			
Butylamine normale	109-73-9	-	-	15 (5)	X		
Clopidol	2970-90-6	10	-	-			
Cyanamide	420-04-2	2	-	-			
Cyclohexylamine	108-91-8	41 (10)	-	-			
Diamino-4,4' diphénylméthane	101-77-9	0,81 (0,1)	-	-	X	X	C2
Diamino-1,2 éthane	107-15-3	25 (10)	-	-			
Diazométhane	334-88-3	0,34 (0,2)	-	-			
N, N-Dibuthyl normal amino-2 éthanol	102-81-8	14 (2)	-	-	X		
Dichloro-3,3' benzidine	91-94-1	-	-	-	X	X	C2
Dichloro-3,3' diamino-4,4' diphénylméthane	101-14-4	0,22 (0,2)	-	-	X	X	C2
Diéthanolamine	111-42-2	13 (3)	-	-			
Diéthylamine	109-89-7	30 (10)	75 (25)	-			
Diéthylamino-2 éthanol	100-37-8	48 (10)	-	-	X		
Diéthylène triamine	111-40-0	4,2 (1)	-	-	X		
Diisopropylamine	108-18-9	21 (5)	-	-	X		

Tableau A.1 Normes et annotations des amines listées dans le RSST (suite)

NOM	CAS ¹	Normes d'exposition du RSST					
		VEMP ² en mg/m ³ (ppm)	VECD ³ en mg/m ³ (ppm)	VP ⁴ en mg/m ³ (ppm)	Pc ⁵	Em ⁶	C ⁷
Diméthylamine	124-40-3	18 (10)	-	-			
Diméthyl-1,1' hydrazine	57-14-7	1,2 (0,5)	-	-	X	X	C2
N, N-Diméthylaniline	121-69-7	25 (5)	50 (10)	-	X		
Diphénylamine	122-39-4	10 (1,5)	-	-			
Éthylamine	75-04-7	18 (10)	-	-			
N-Éthyl morpholine	100-74-3	24 (5)	-	-	X		
Formamide	75-12-7	18 (10)	-	-	X		
Hydrazine	302-01-2	0,13 (0,1)	-	-	X	X	C2
Isopropylamine	75-31-0	12 (5)	24 (10)	-			
N-Isopropylaniline	768-52-5	11 (2)	-	-	X		
Méthylamine	74-89-5	13 (10)	-	-			
N-Méthylaniline	100-61-8	2,2 (0,5)	-	-	X		
Méthyl hydrazine	60-34-4	-	-	0,38 (0,2)	X	X	C2
Morpholine	110-91-8	71 (20)	-	-	X		
2-Naphtylamine	91-59-8	-	-	-		X	C1
Nitrapyrine	1929-82-4	10	20	-			
Nitroaniline	100-01-6	3 (0,5)	-	-	X		
N-Nitroso diméthylamine	62-75-9	-	-	-	X	X	C2
Phénothiazine	92-84-2	5 (0,6)	-	-	X		
m-Phénylènediamine	108-45-2	0,1 (0,02)	-	-			
o-Phénylènediamine	95-54-5	0,1 (0,02)	-	-		X	C2
p-Phénylènediamine	106-50-3	0,1 (0,02)	-	-	X		
Phénylhydrazine	100-63-0	0,44 (0,1)	-	-	X	X	C2
N-Phényl 2-naphtylamine	135-88-6	-	-	-		X	C2

Tableau A.1 Normes et annotations des amines listées dans le RSST (suite)

NOM	CAS ¹	Normes d'exposition du RSST					
		VEMP ² en mg/m ³ (ppm)	VECD ³ en mg/m ³ (ppm)	VP ⁴ en mg/m ³ (ppm)	Pc ⁵	Em ⁶	C ⁷
Pipérazine, dichlorhydrate de	142-64-3	5 (0,8)	-	-			
Propylène imine	75-55-8	4,7 (2)	-	-	X	X	C2
Pyridine	110-86-1	16 (5)	-	-			
Strychnine	57-24-9	0,15	-	-			
o-Tolidine	119-93-7	-	-	-	X	X	C2
m-Toluidine	108-44-1	8,8 (2)	-	-	X		
o-Toluidine	95-53-4	8,8 (2)	-	-	X	X	C2
p-Toluidine	106-49-0	8,8 (2)	-	-	X	X	C2
Triéthanolamine	102-71-6	5	-	-			
Triéthylamine	121-44-8	20,5 (5)	61,5 (15)	-	X		
Triméthylamine	75-50-3	12 (5)	36 (15)	-			
Triphénylamine	603-34-9	5	-	-			
m-Xylène 1,1'-diamine	1477-55-0	-	-	0,1 (0,2)	X		
Xylidine (mélange d'isomères)	1300-73-8	2,5 (0,5)	-	-	X	X	C2

1. Numéro du registre *Chemical Abstract Service*

2. Concentration moyenne, pondérée pour une période de 8 heures par jour, en fonction d'une semaine de 40 heures, d'une substance chimique présente dans l'air au niveau de la zone respiratoire du travailleur.

3. Concentration moyenne, pondérée sur 15 minutes, pour une exposition à une substance chimique présente dans l'air au niveau de la zone respiratoire du travailleur, qui ne doit pas être dépassée durant la journée de travail, même si la valeur d'exposition moyenne pondérée est respectée.

4. Concentration qui ne doit jamais être dépassée pour quelque durée que ce soit.

5. Contribution potentiellement significative par la voie cutanée à l'exposition globale. L'exposition se fait soit par contact avec les vapeurs, ou probablement de façon plus significative, par contact cutané direct avec la substance.

6. Une substance dont l'exposition doit être réduite au minimum même lorsqu'elle demeure à l'intérieur des normes prévues.

7. Les notations cancérogènes sont les suivantes :

C1 : effet cancérogène démontré chez l'humain

C2 : effet cancérogène soupçonné chez l'humain

C3 : effet cancérogène démontré chez l'animal

Pour convertir de mg/m³ en ppm (à 25 °C et 760 mm Hg)

ppm = cm³/m³ = mg/m³ x (24,45 / Masse molaire)

APPENDICE B

Spectres des dérivés dansylés synthétisés analysés par résonance magnétique nucléaire du proton

Dérivé dansylé de la diéthanolamine	84
Dérivé dansylé de l'éthanolamine	85
Dérivé dansylé de la méthylamine	86
Dérivé dansylé de l'isopropylamine.....	87
Dérivé dansylé de la morpholine.....	88
Dérivé dansylé de la diméthylamine	89
Dérivé dansylé de l'aniline	90

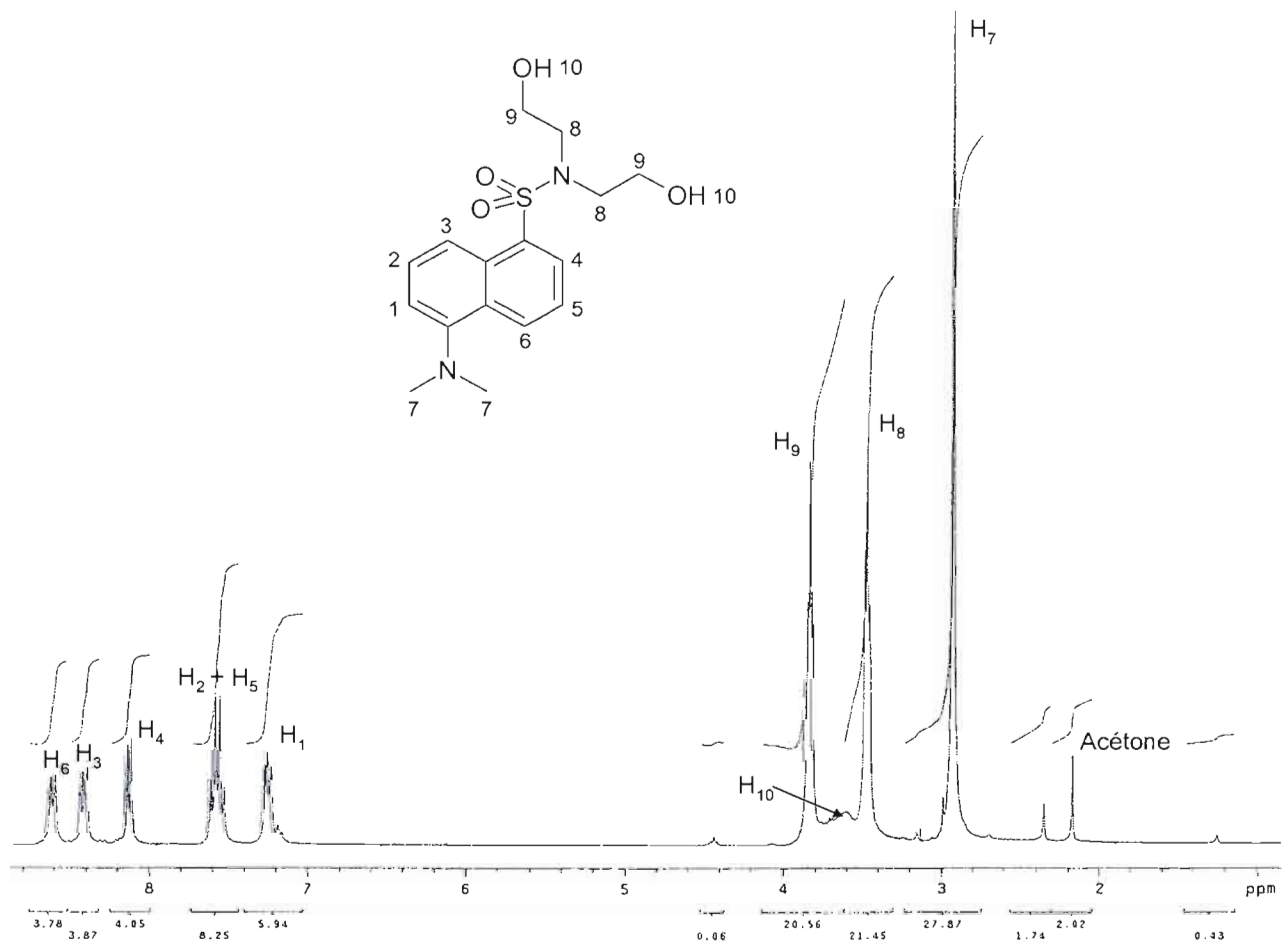


Figure B.1 Spectre RMN ¹H du dérivé dansylé de la diéthanoline

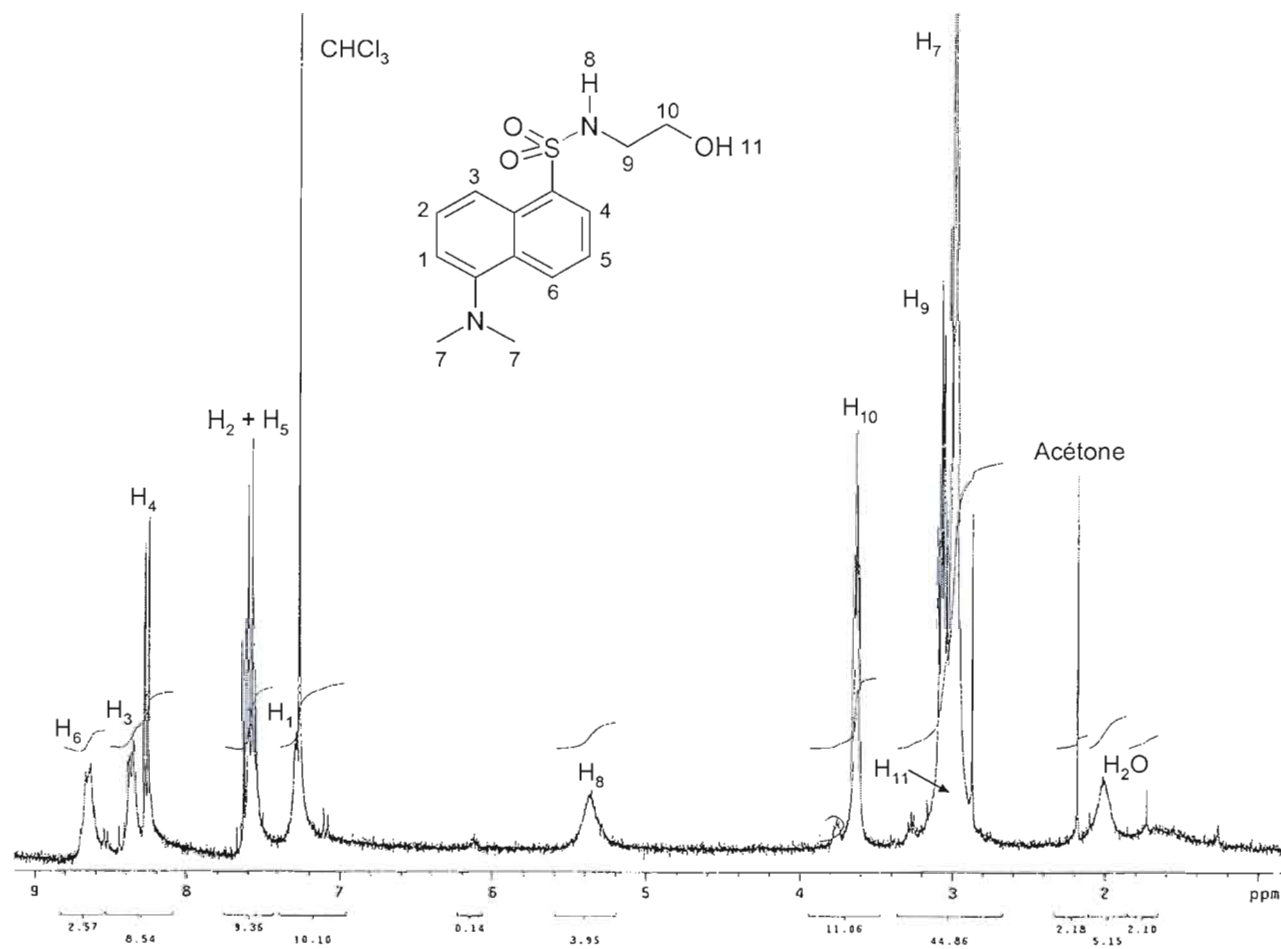


Figure B.2 Spectre RMN ^1H du dérivé dansylé de l'éthanolamine

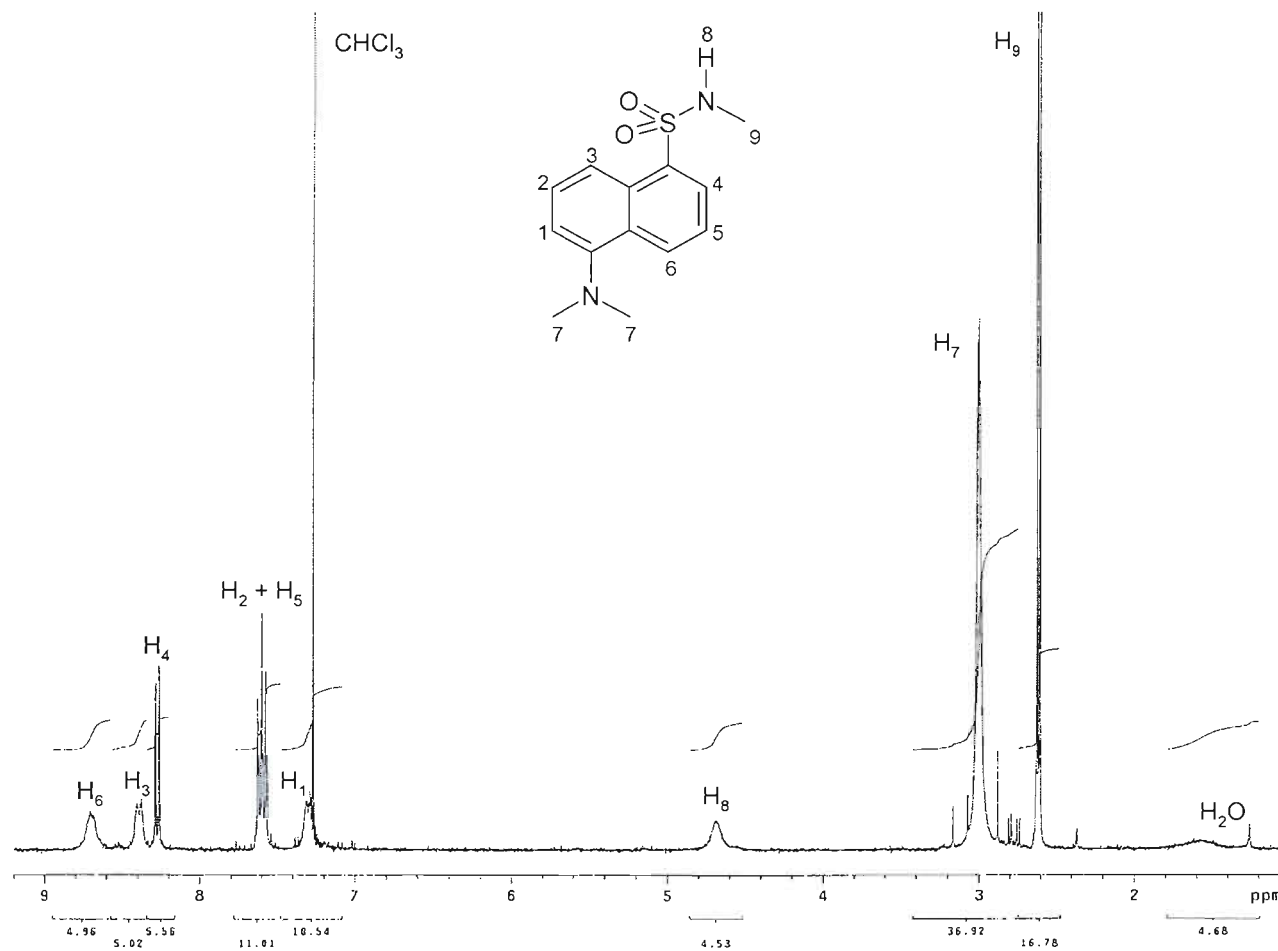


Figure B.3 Spectre RMN ¹H du dérivé dansylé de la méthylamine

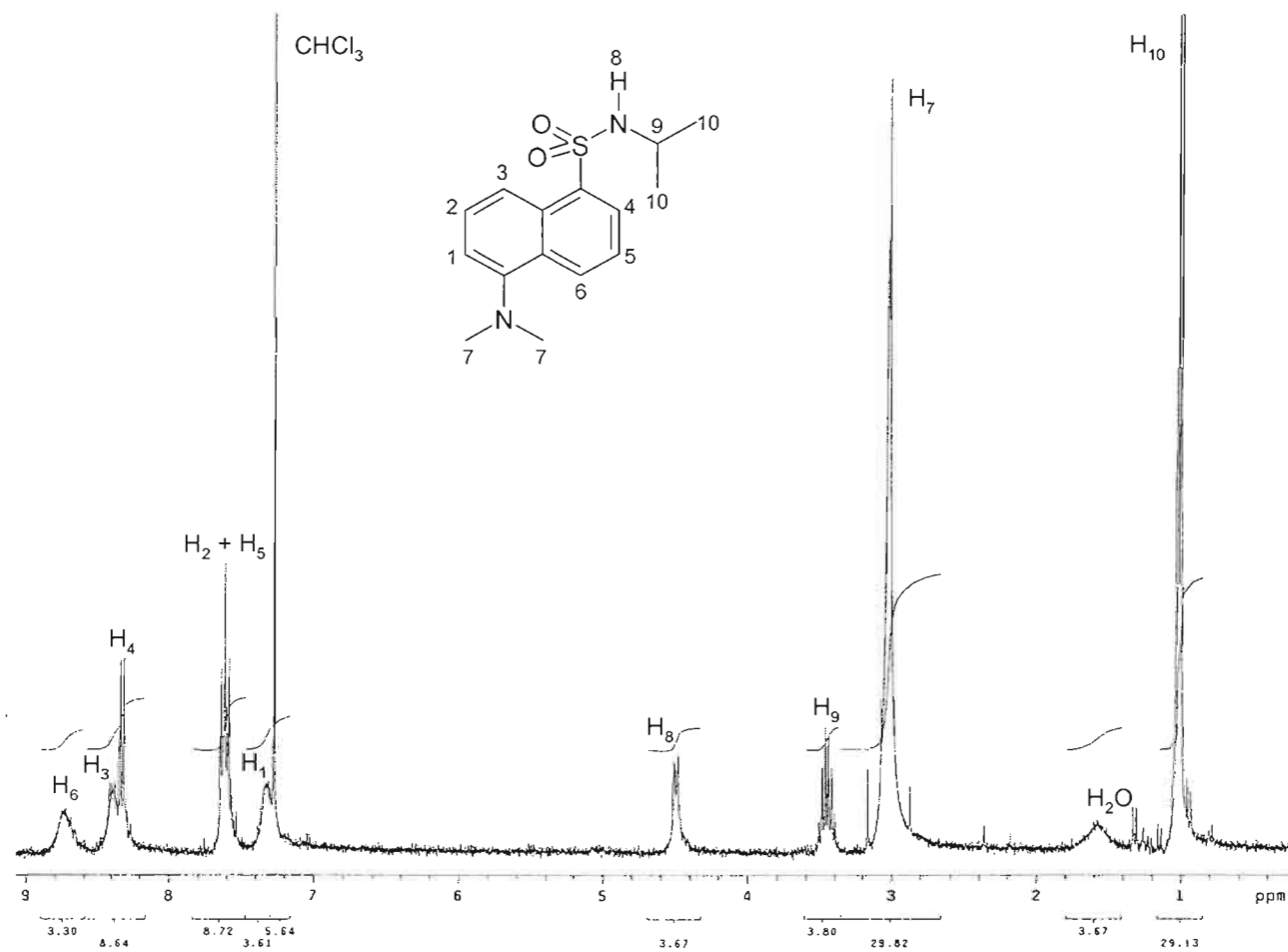


Figure B.4 Spectre RMN ^1H du dérivé dansylé de l'isopropylamine

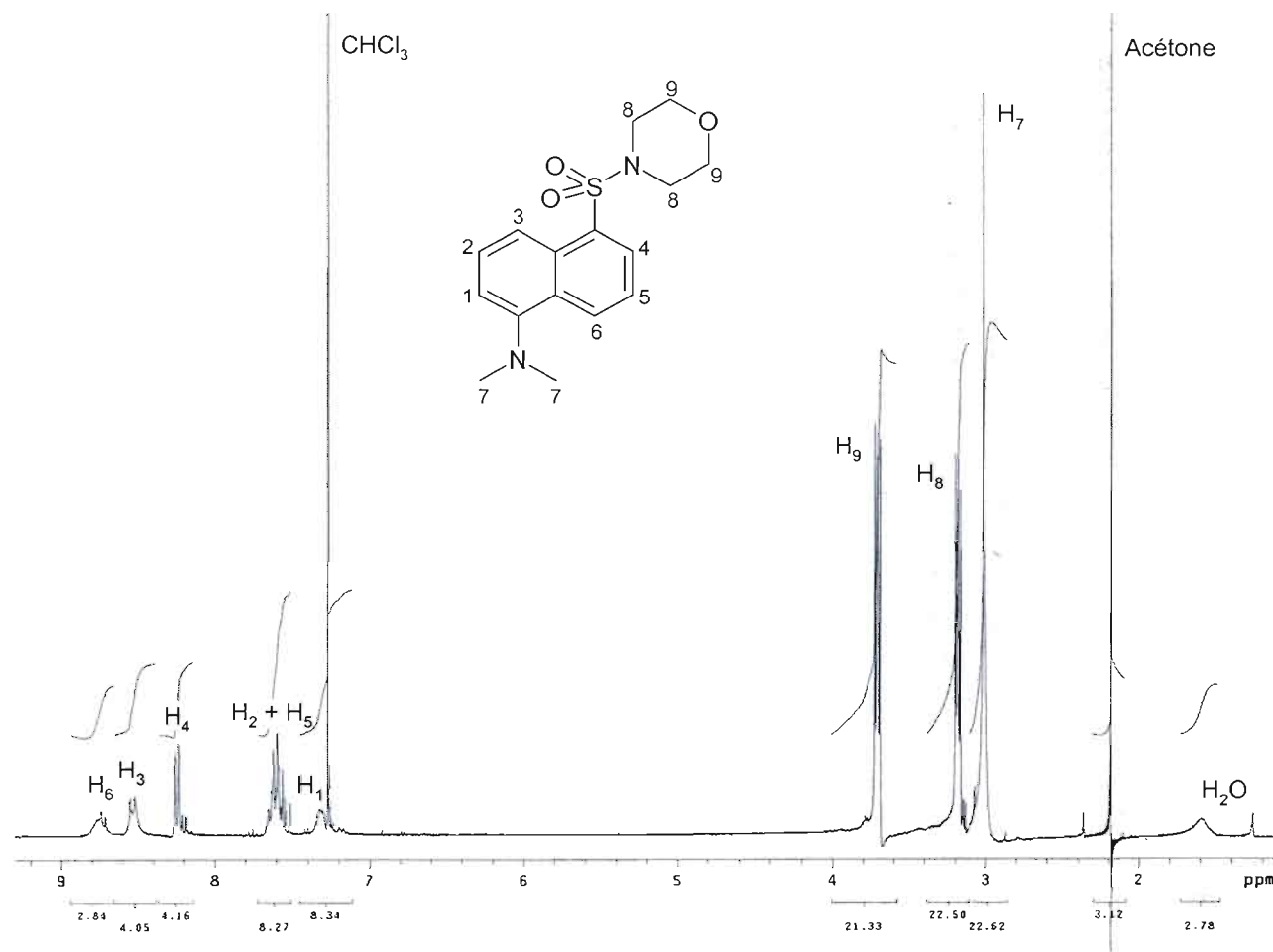


Figure B.5 Spectre RMN ^1H du dérivé dansylé de la morpholine

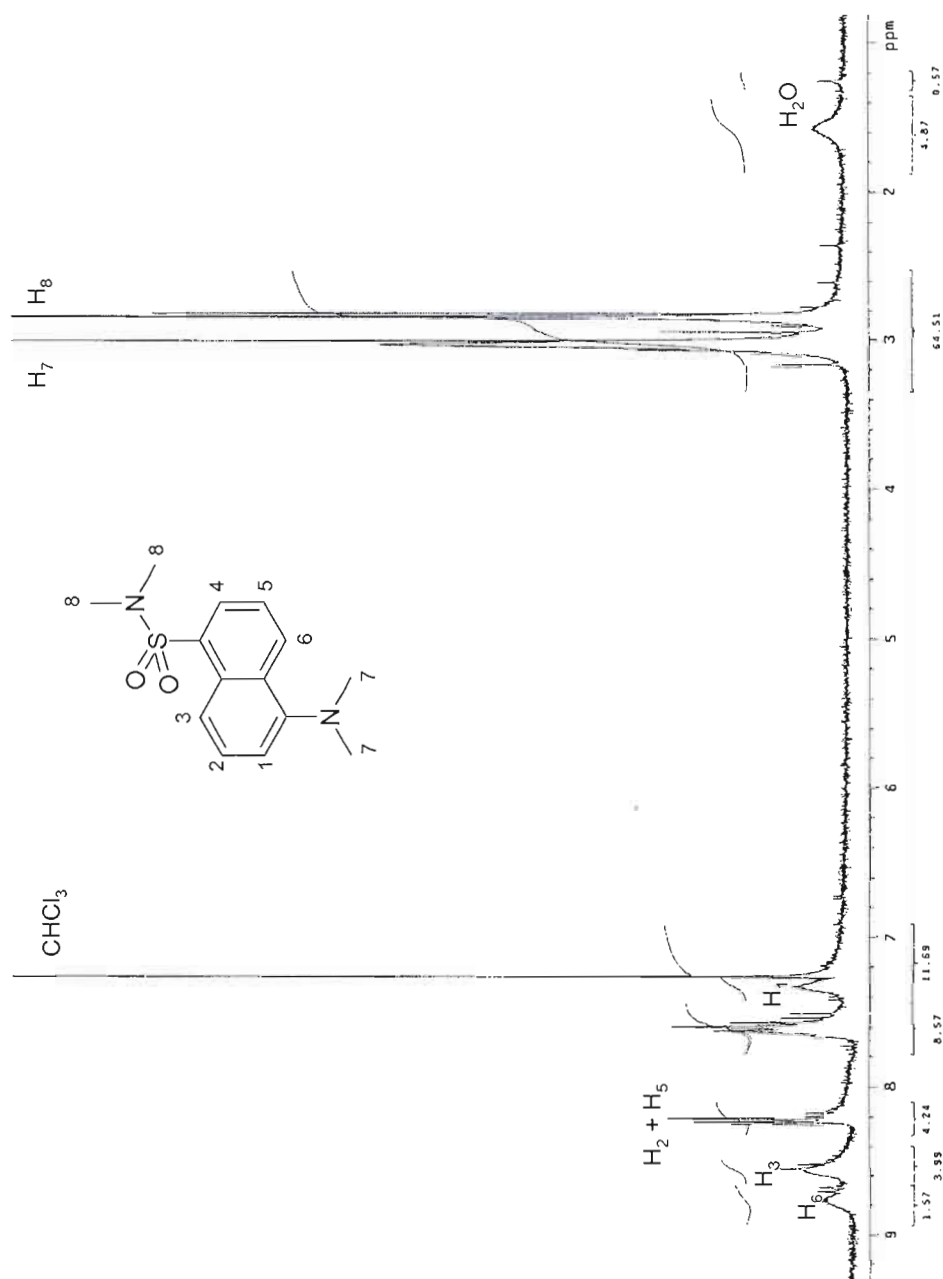


Figure B.6 Spectre RMN ¹H du dérivé dansylé de la diméthylamine

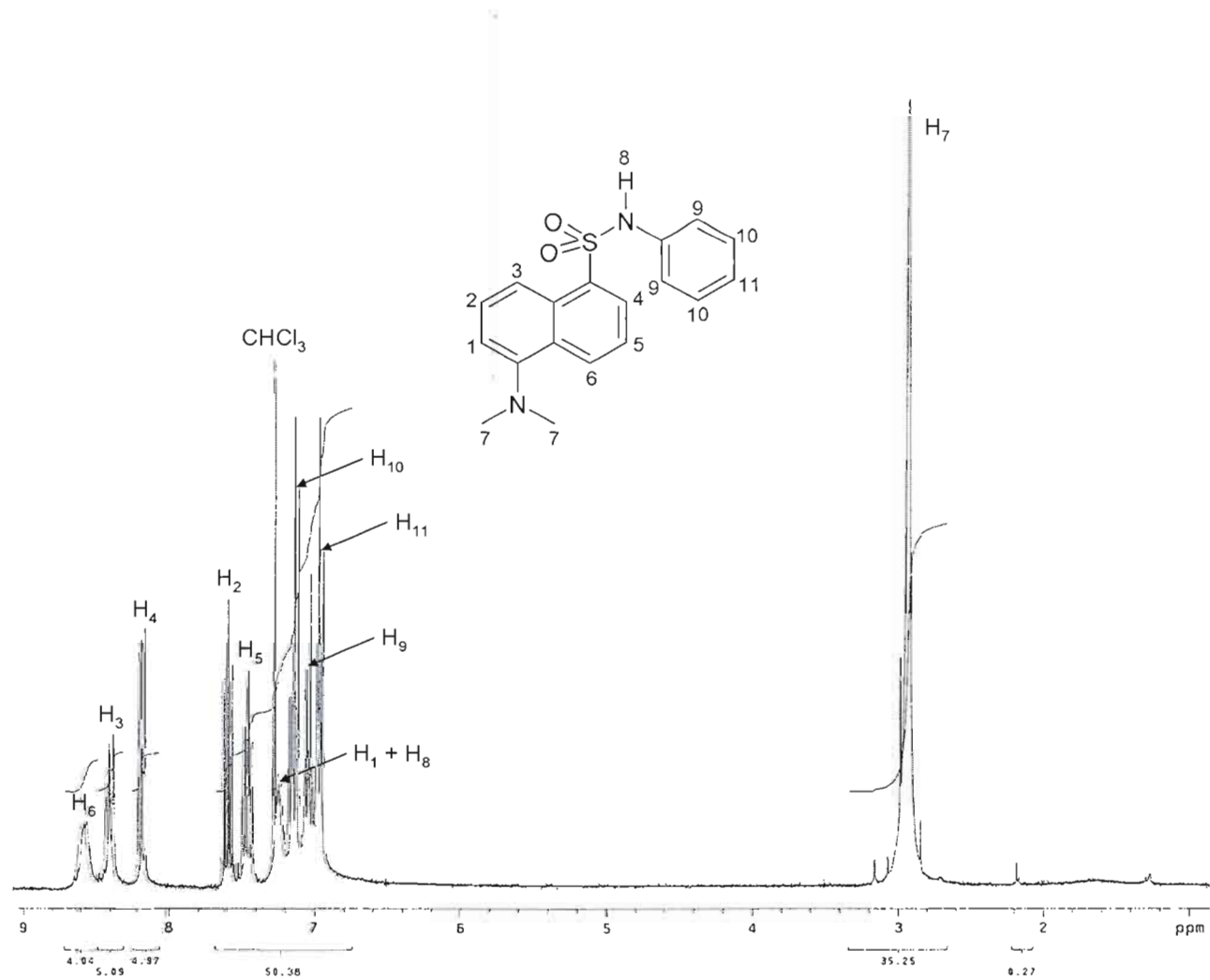


Figure B.7 Spectre RMN ^1H du dérivé dansylé de l'aniline

APPENDICE C

Spectres des dérivés dansylés synthétisés analysés par spectrométrie de masse en tandem

Dérivé dansylé de la diéthanolamine	92
Dérivé dansylé de l'éthanolamine	93
Dérivé dansylé de la méthylamine	94
Dérivé dansylé de l'isopropylamine.....	95
Dérivé dansylé de la morpholine.....	96
Dérivé dansylé de la diméthylamine	97
Dérivé dansylé de l'aniline	98
Dérivé dansylé du MOPIP	99

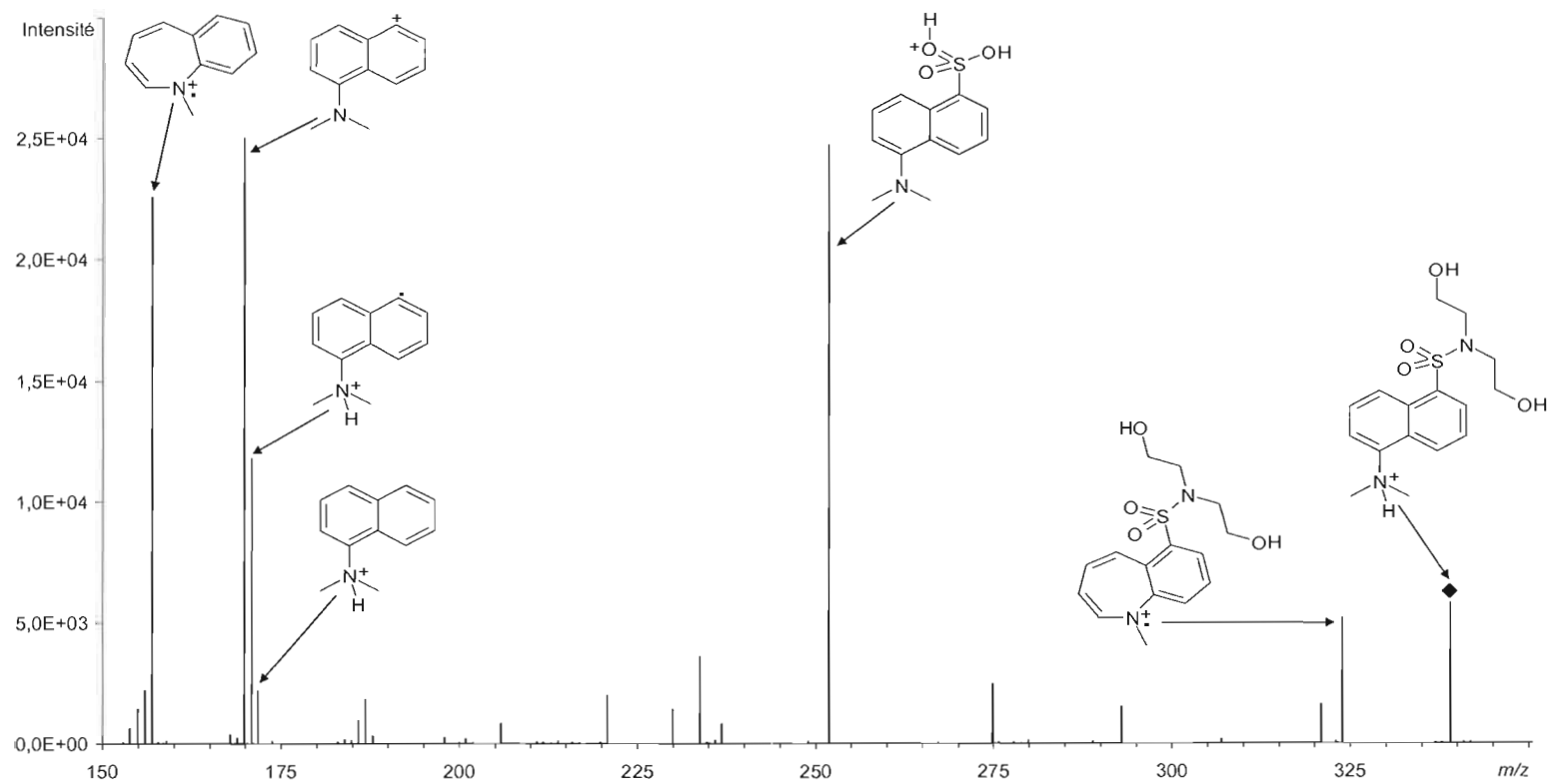


Figure C.1 Spectre SM/SM du dérivé dansylé de la diéthanolamine

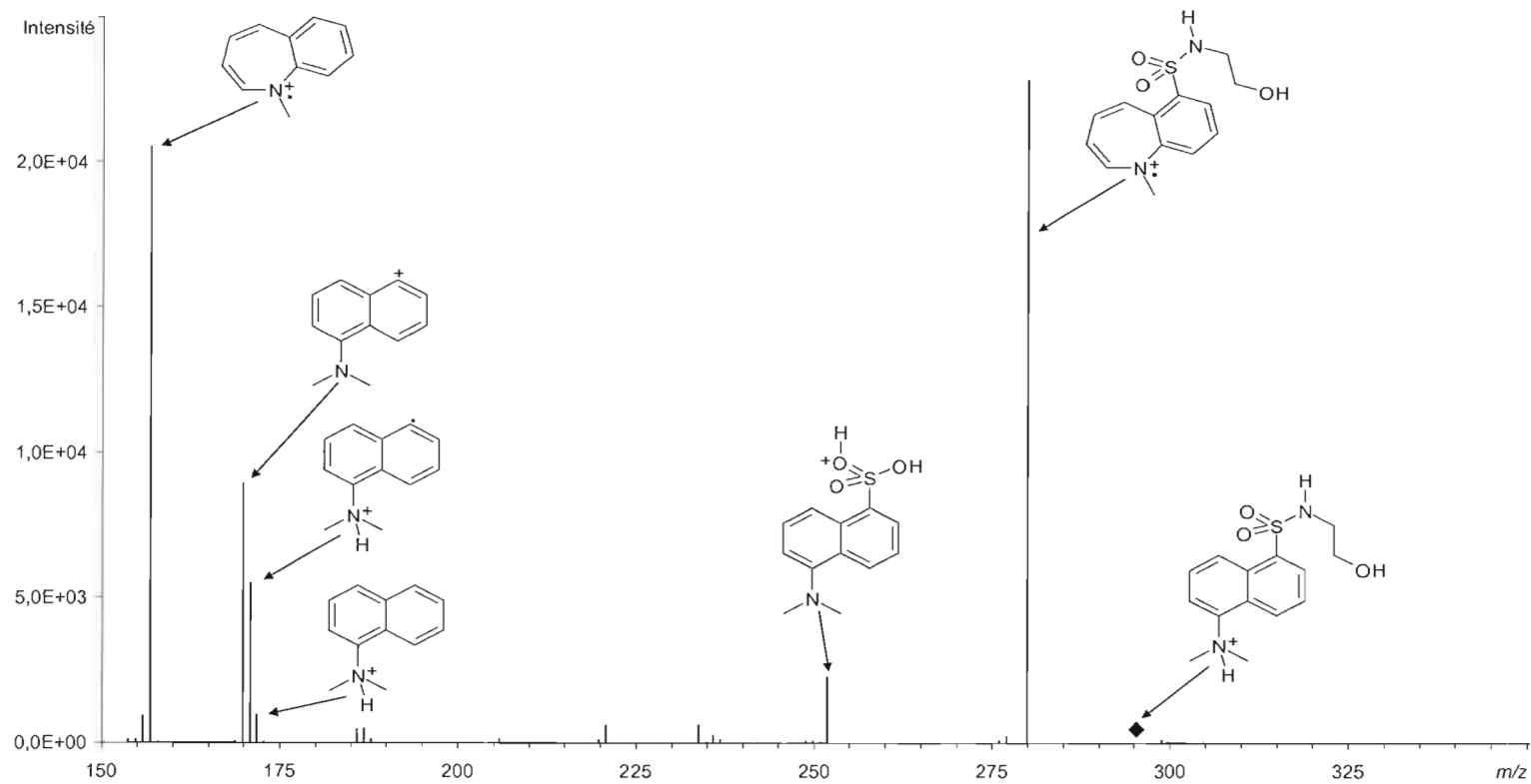


Figure C.2 Spectre SM/SM du dérivé dansylé de l'éthanolamine

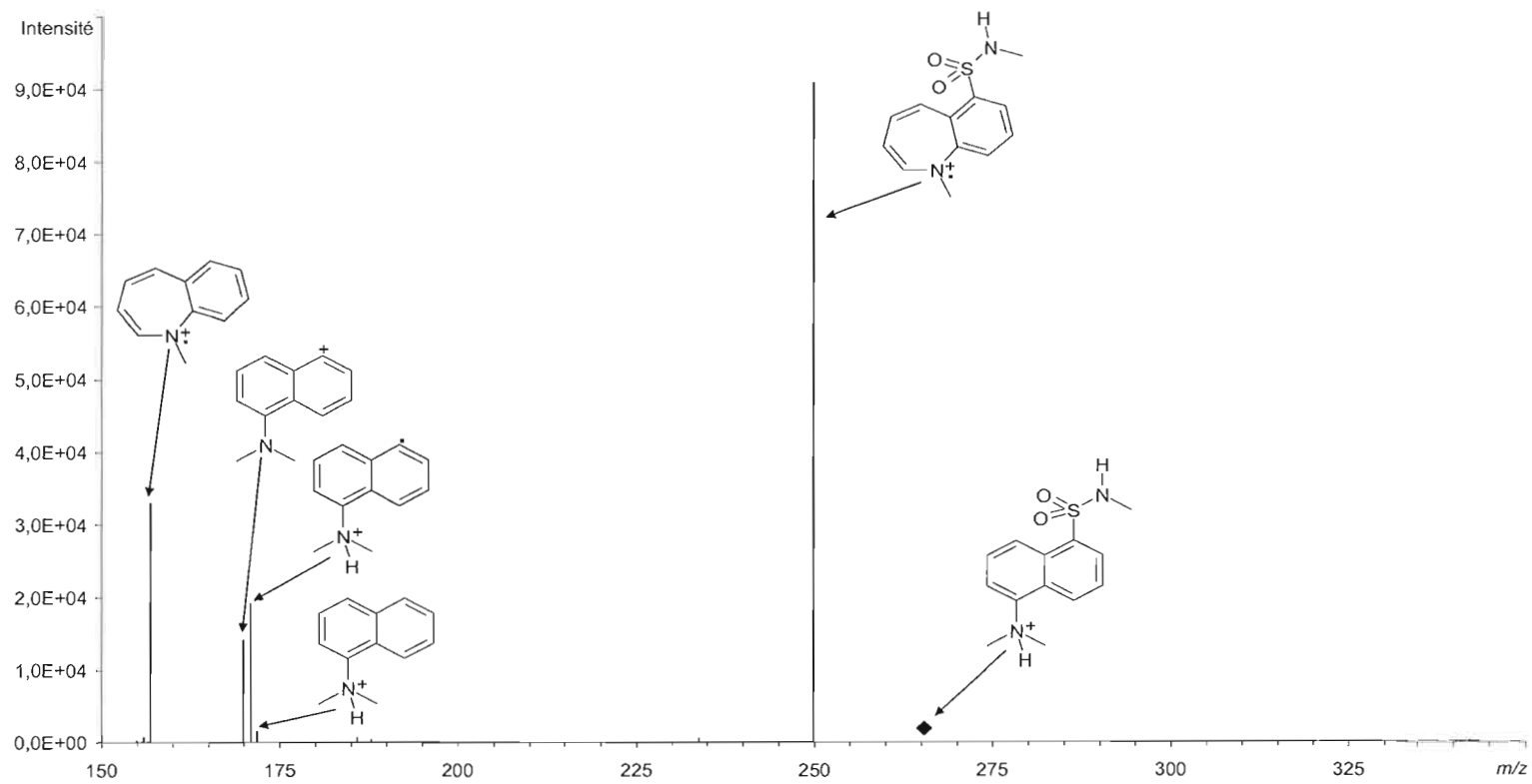


Figure C.3 Spectre SM/SM du dérivé dansylé de la méthylamine

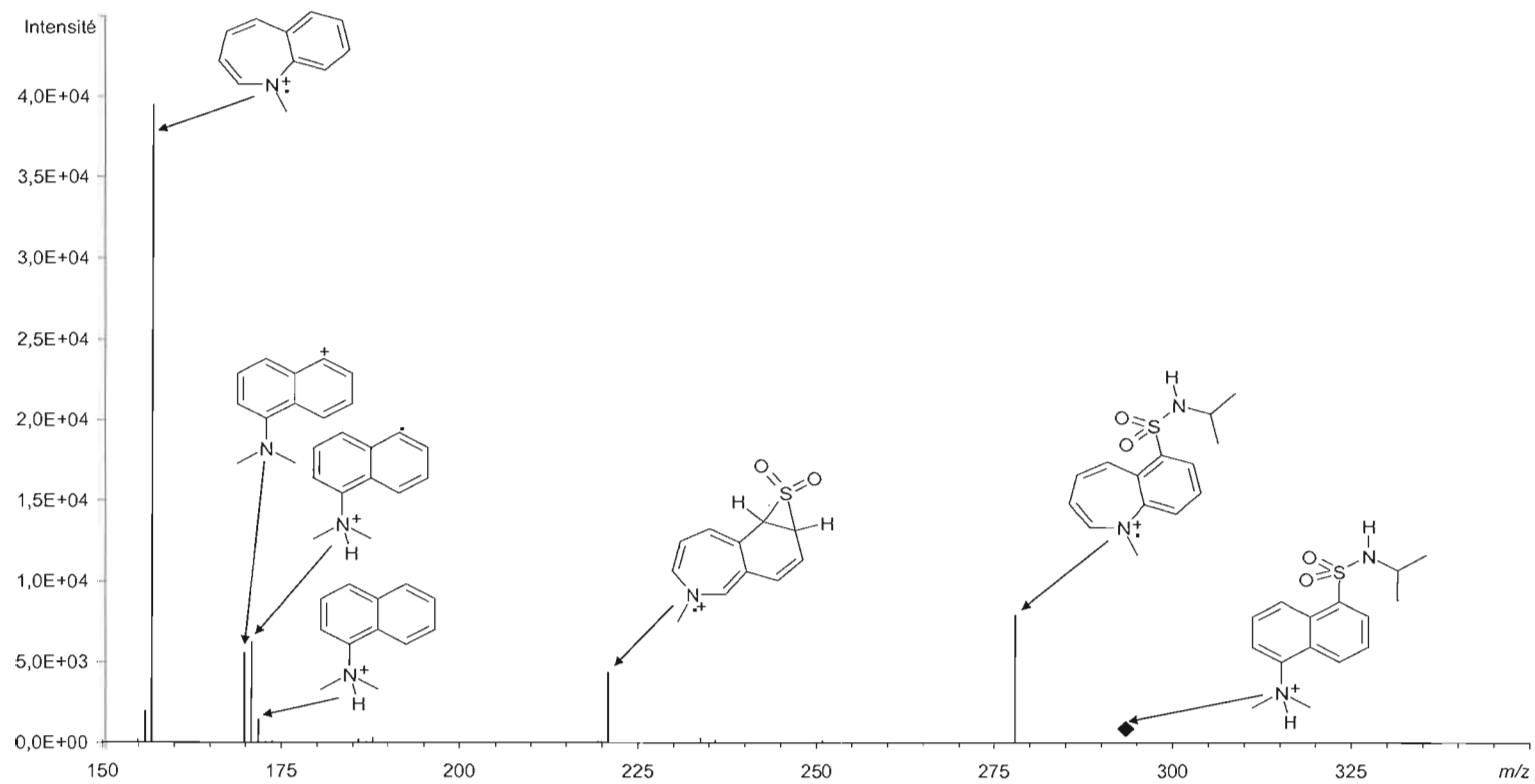


Figure C.4 Spectre SM/SM du dérivé dansylé de l'isopropylamine

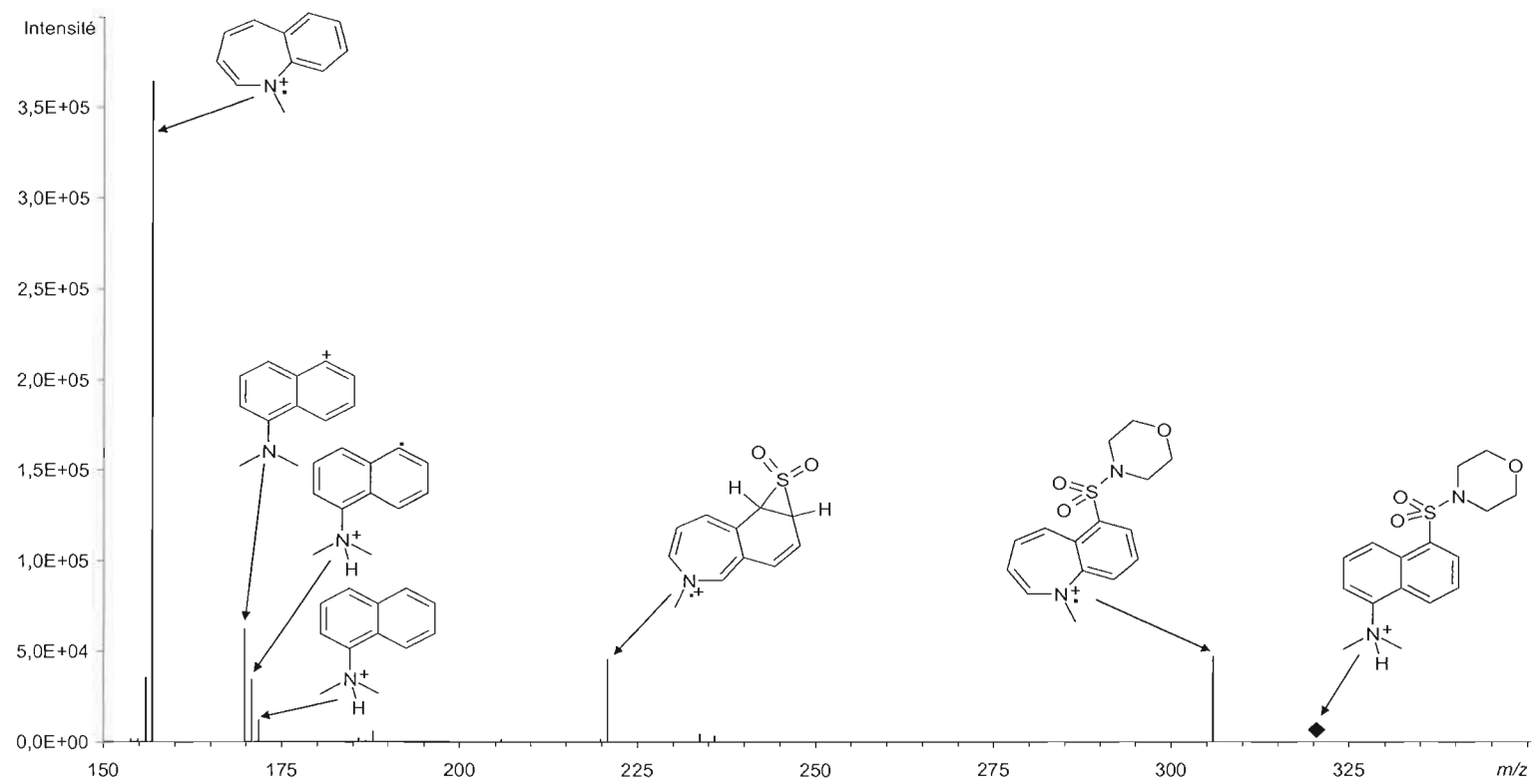


Figure C.5 Spectre SM/SM du dérivé dansylé de la morpholine

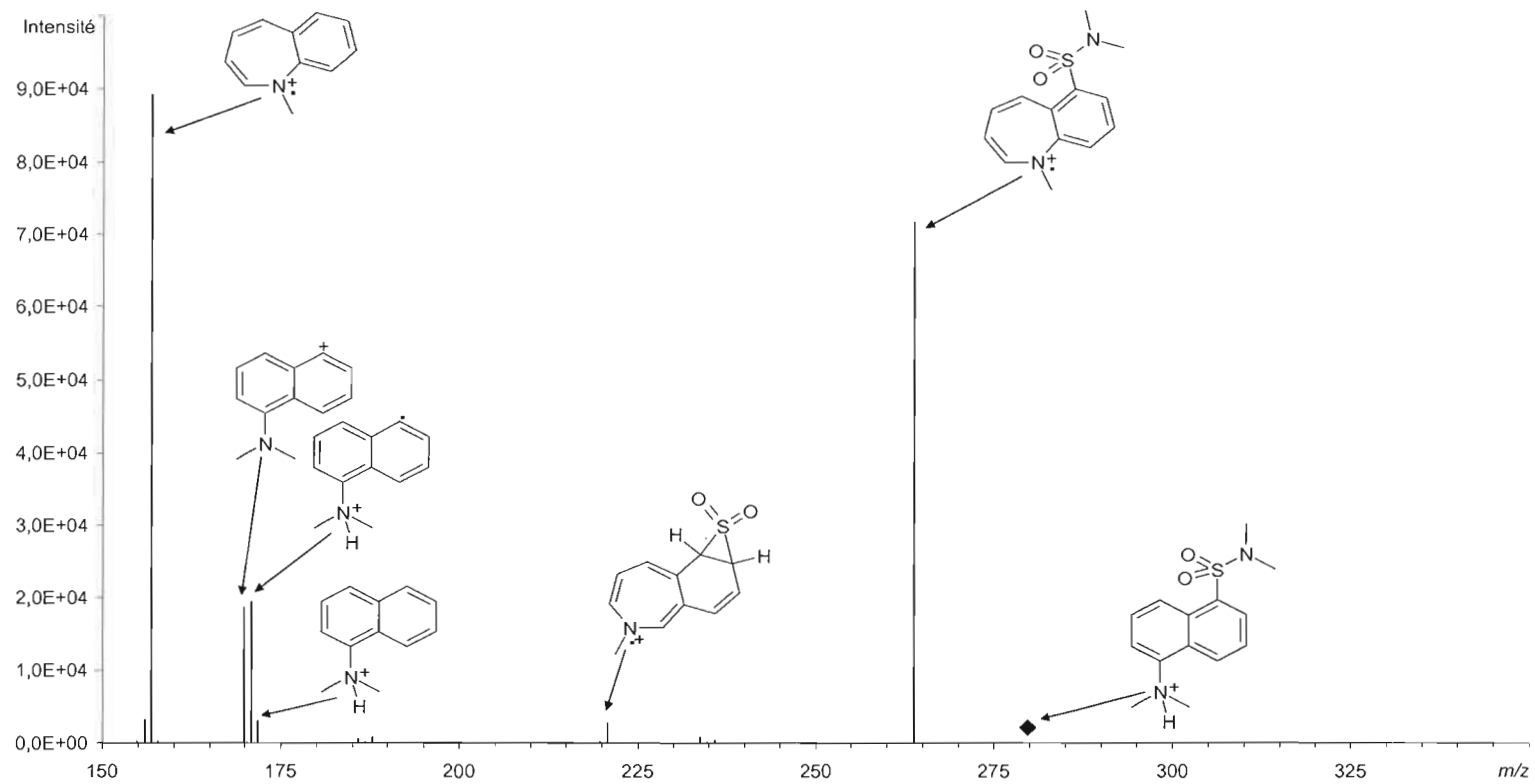


Figure C.6 Spectre SM/SM du dérivé dansylé de la diméthylamine



Figure C.7 Spectre SM/SM du dérivé dansylé de l'aniline

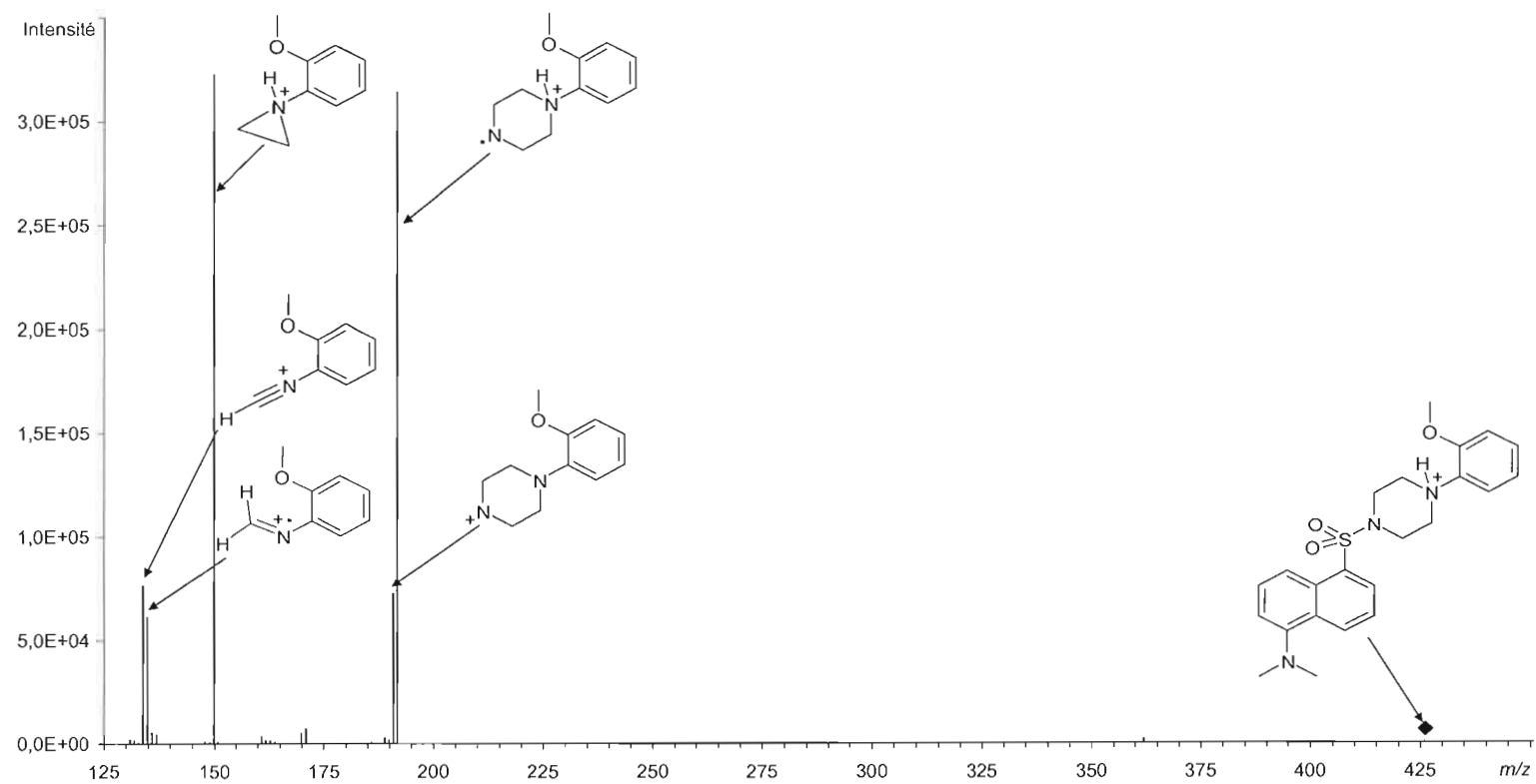


Figure C.8 Spectre SM/SM du dérivé dansylé du MOPIP

APPENDICE D

Chromatogrammes obtenus lors des différentes étapes de la méthode

Chromatogrammes CLHP-UV des étalons	101
Chromatogrammes CLHP-UV des essais de désorption	102
Chromatogrammes CLHP-FL des étalons	103
Chromatogrammes CLHP-FL des essais de désorption	104
Chromatogrammes CLHP/ESI-SM des étalons	105
Chromatogrammes CLHP/ESI-SM des essais de désorption	106
Chromatogrammes CLHP/ESI-SM des essais d'échantillonnage	107
Chromatogrammes CLHP/ESI-SM/SM des étalons	108

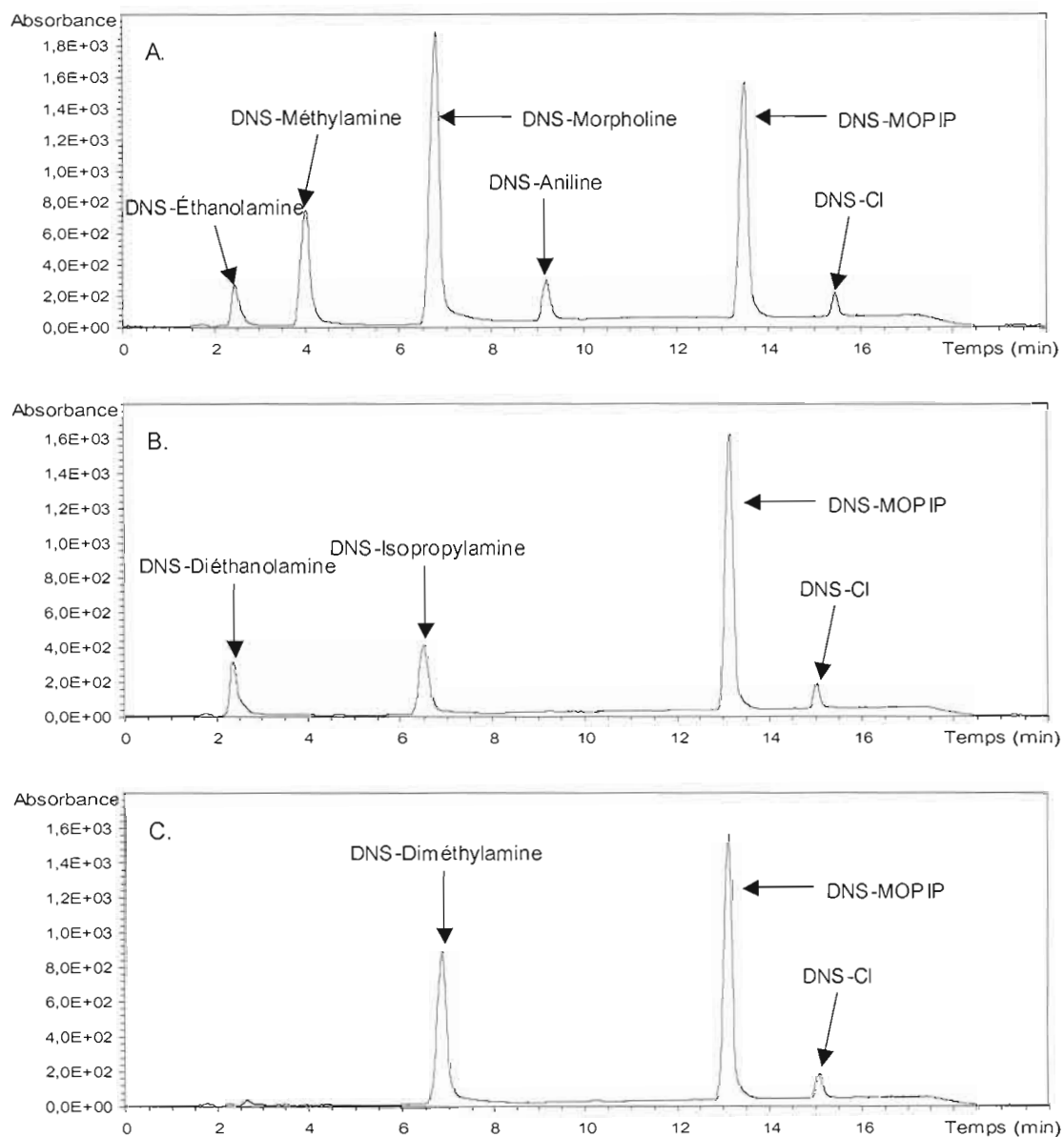


Figure D.1 Chromatogrammes CLHP-UV des étalons
de concentration équivalente à 1 VEMP.

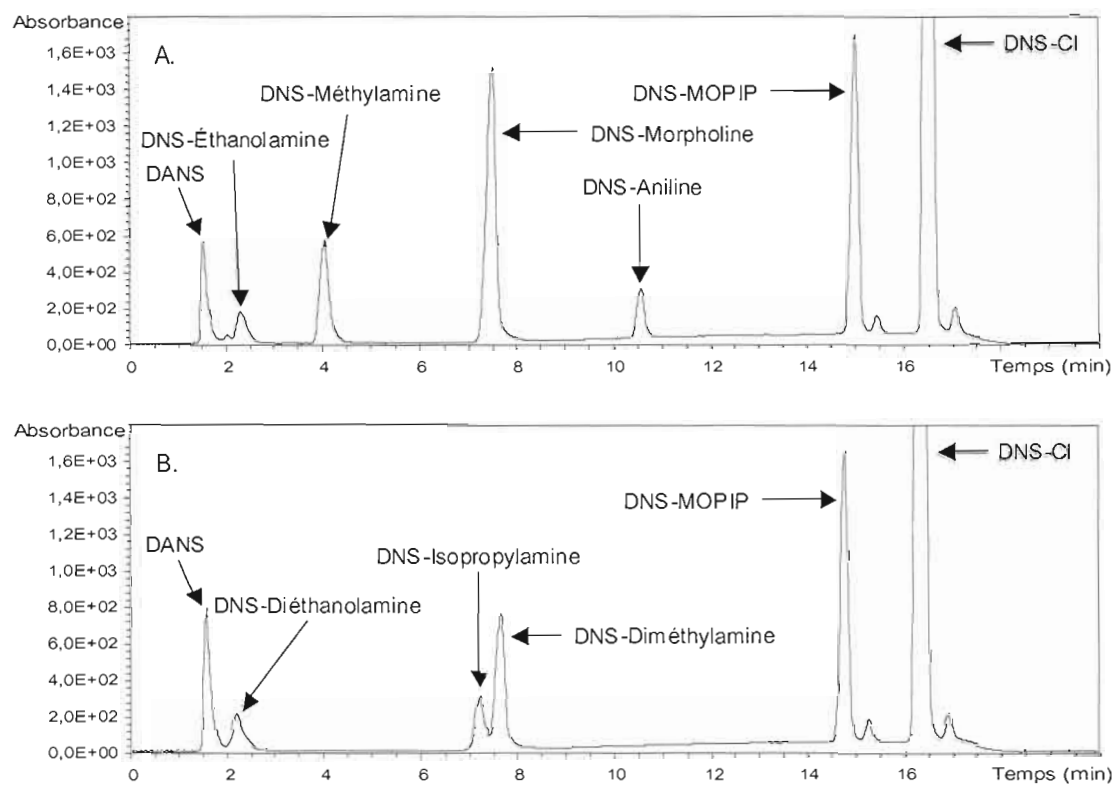


Figure D.2 Chromatogrammes CLHP-UV des essais de désorption à 1 VEMP.

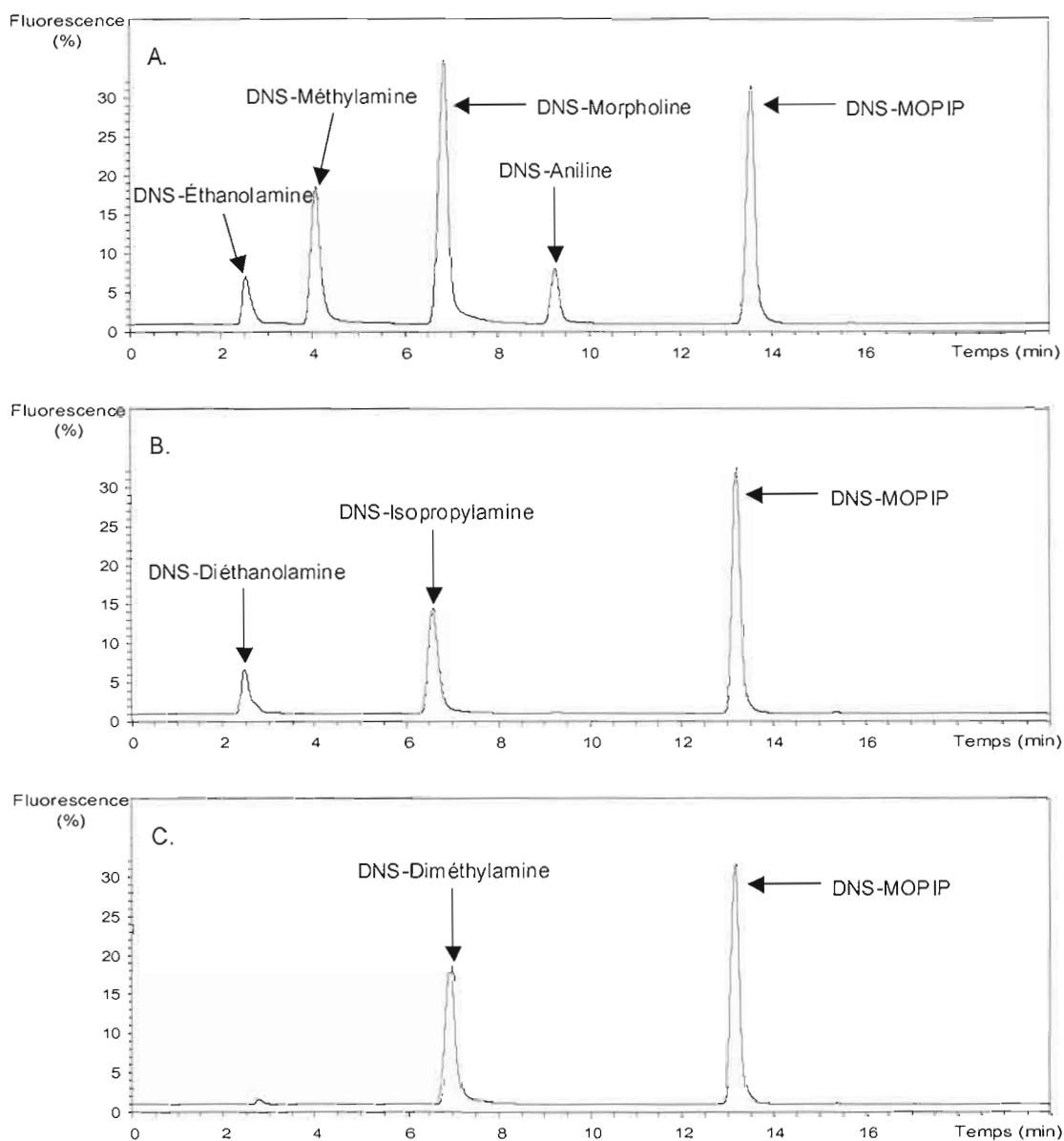


Figure D.3 Chromatogrammes CLHP-FL des étalons
de concentration équivalente à 1 VEMP.

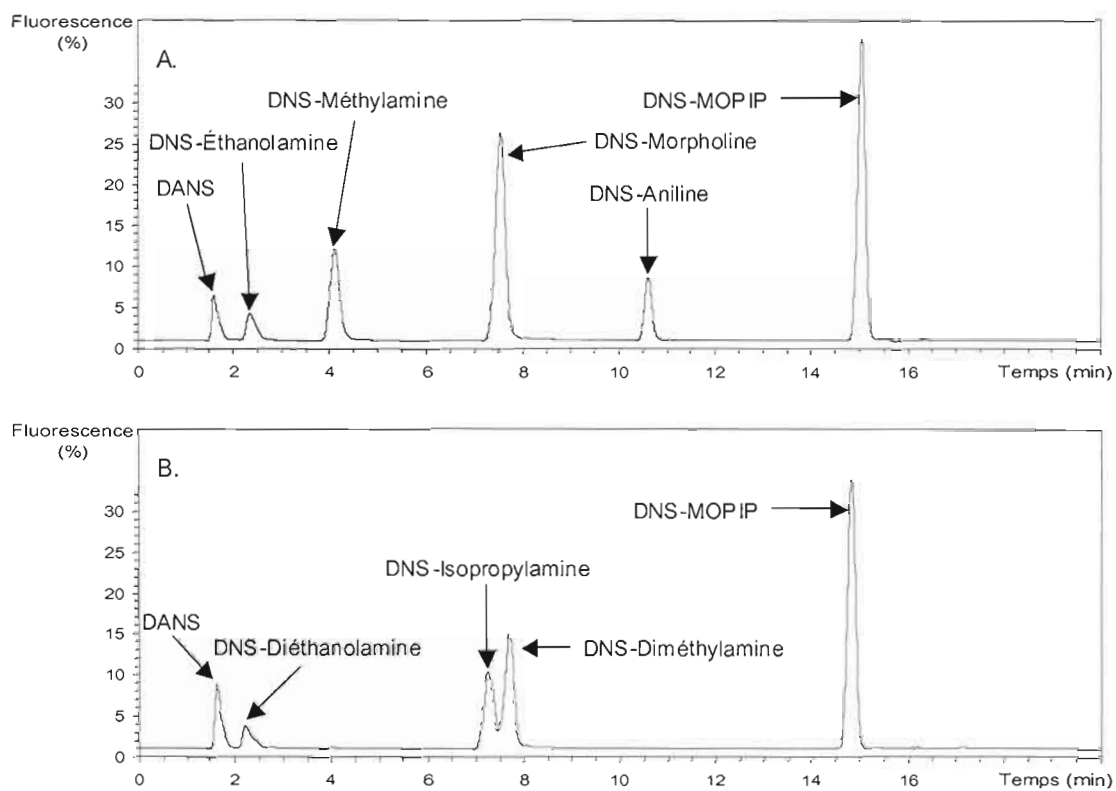


Figure D.4 Chromatogrammes CLHP-FL des essais
de désorption à 1 VEMP.

Figure D.5 Chromatogrammes CLHP/ESI-SM des étalons de concentration équivalente à 0,1 VEMP.

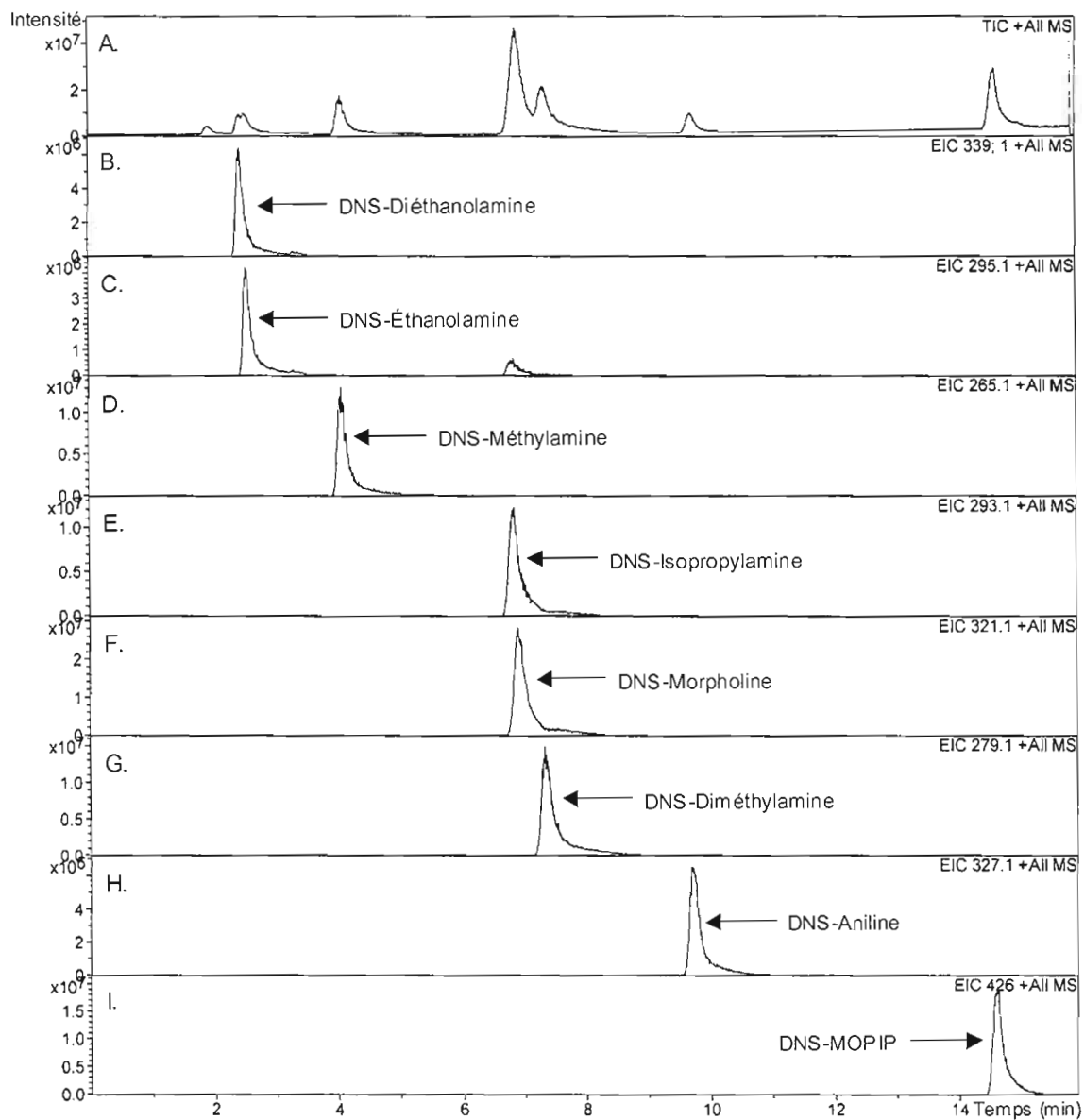


Figure D.6 Chromatogrammes CLHP/ESI-SM des essais de désorption à 1 VEMP.

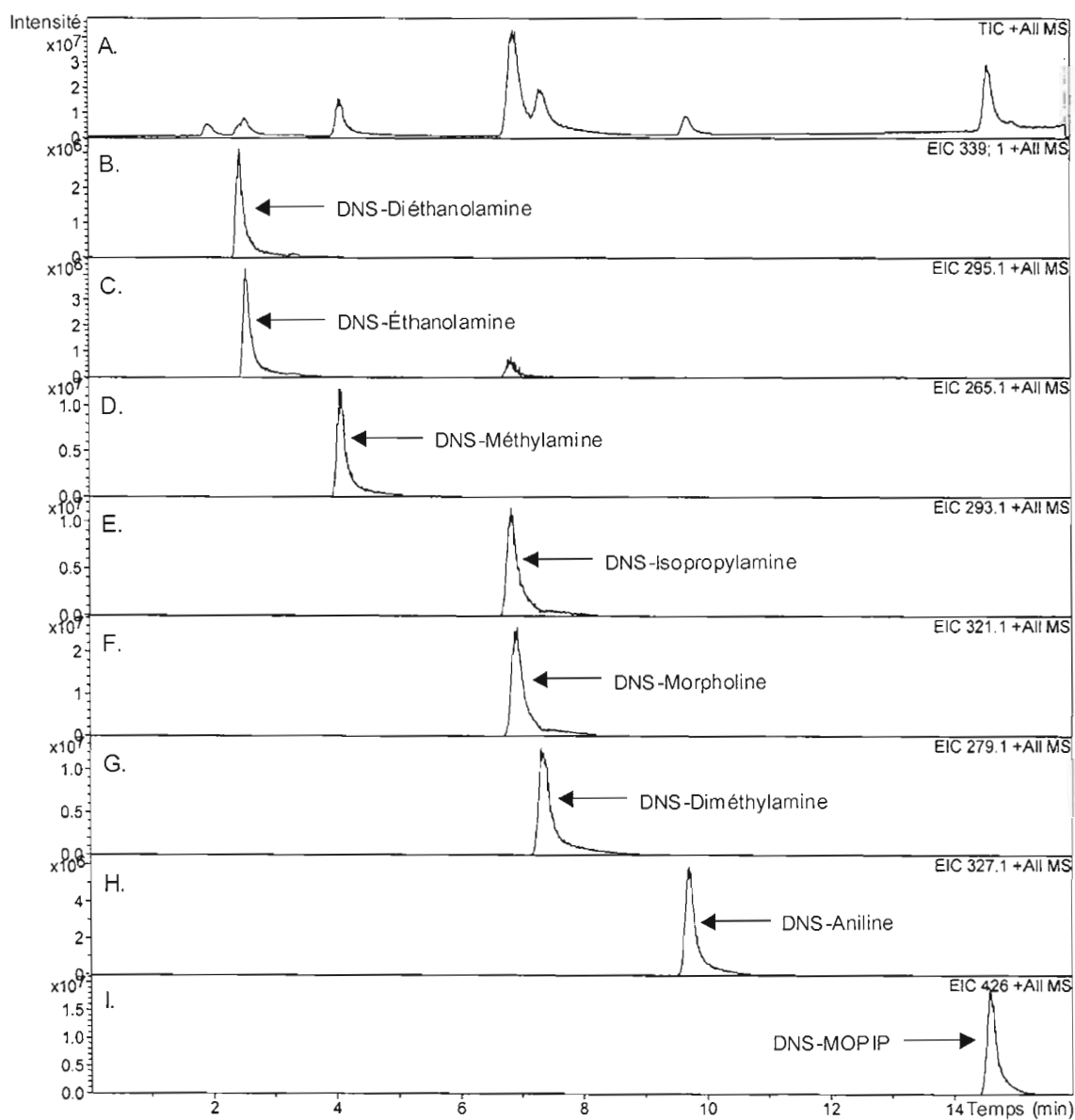


Figure D.7 Chromatogrammes CLHP/ESI-SM des essais d'échantillonnage à 1 VEMP.

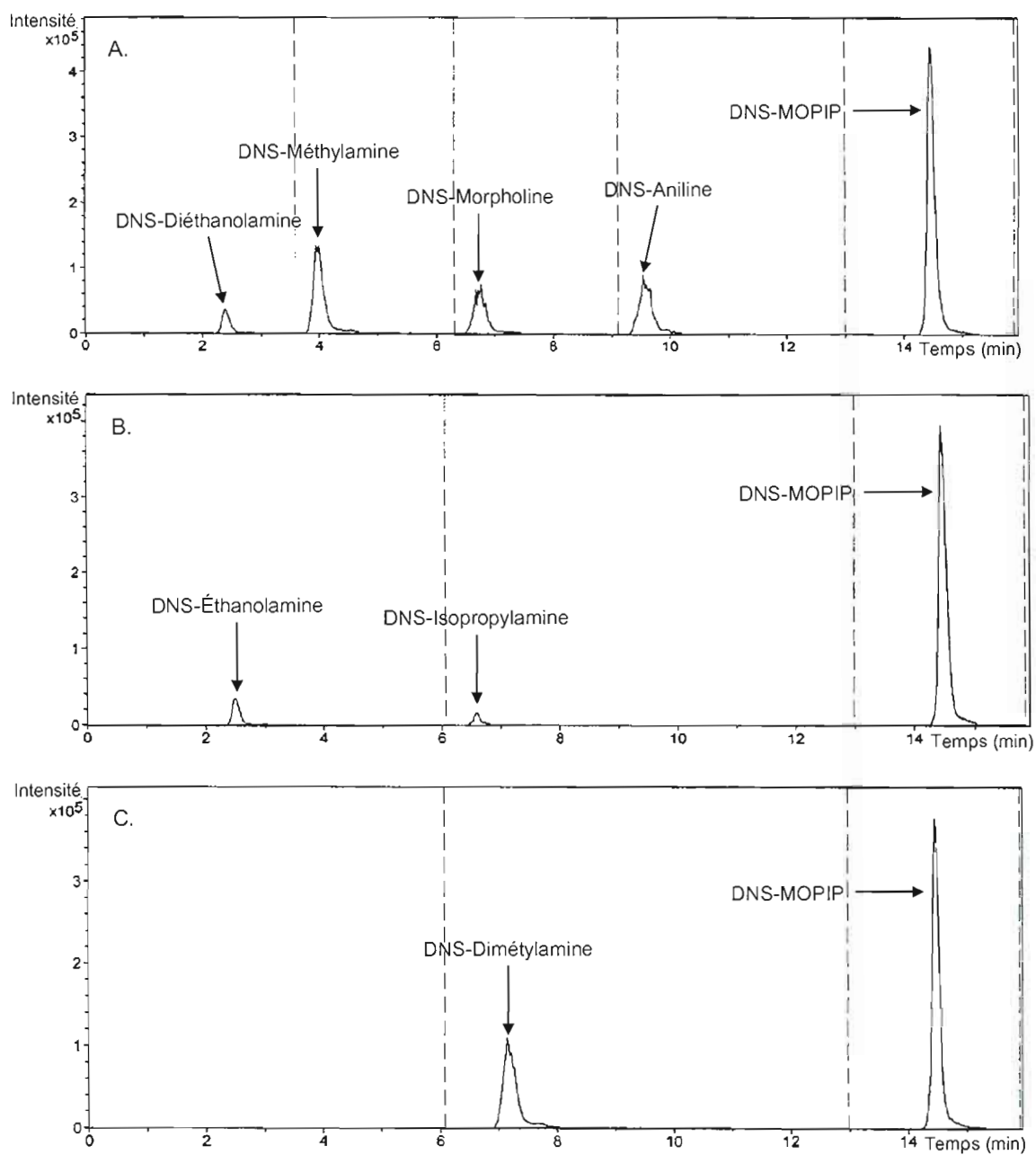


Figure D.8 Chromatogrammes CLHP/ESI-SM/SM des étalons de concentration équivalente à 0,001 VEMP.

RÉFÉRENCES

- Ahnoff, Martin, Inger Grundevik, Anders Arfwidsson, Jan Fonsellus et Bengt-Arne Persson. 1981. « Derivatization with 4-Chloro-7-nitrobenzofurazan for Liquid Chromatographic Determination of Hydroxyproline in Collagen Hydrolysate ». *Analytical Chemistry*, vol. 53, p. 485-489.
- Alberto, Maria R., Mario E. Arena et Maria C. Manca de Nadra. 2002. « A Comparative Survey of Two Analytical Methods for Identification and Quantification of Biogenic Amines ». *Food Control*, vol. 13, p. 125-129.
- American Society for Testing and Materials. 2005. *Determination of Aerosol Monomeric and Oligomeric Hexamethylene Diisocyanate (HDI) in Air with (Methoxy-2-phenyl-1) Piperazine (MOPIP) in Workplace*. Standard Test Method D6561 – 00. ASTM Standards on Disc. West Conshohocken, PA.
- Andersson, Kurt, Christer Hallgren, Jan-Olof Levin et Carl-Axel Nilsson. 1985. « Determination of Ethylenediamine in Air Using Reagent-Coated Adsorbent Tubes and High-Performance Liquid Chromatography on the 1-Naphtylisothiurea Derivative ». *American Industrial Hygiene Association Journal*, vol. 46, no. 4, p. 225-229.
- Bartzatt, Ronald. 2001a. « Fluorescent Labeling of Drugs and Simple Organic Compounds Containing Amine Functional Groups, Utilizing Dansyl Chloride in Na₂CO₃ Buffer ». *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, vol. 45, p. 247-253.
- Bartzatt, Ronald. 2001b. « Dansylation of Hydroxyl and Carboxylic Acid Functional Groups ». *Journal of Biophysical Methods*, vol. 47, p. 189-195.

- Claeson, Anne-Sara, Anders Östin et Anna-Lena Sunesson. 2004. « Development of a LC-MS/MS Method for the Analysis of Volatile Primary and Secondary Amines as NIT (Naphthylisothiocyanate) Derivates ». *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, vol. 378, p. 932-939.
- Dalvie, Deepak K. et John P. O'Donnell. 1998. « Characterization of Polar Urinary Metabolites by Ionspray Tandem Mass Spectrometry Following Dansylation ». *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, vol. 12, p. 419-422.
- Éditeur officiel du Québec. 2001. *Règlement sur la santé et la sécurité du travail*, Décret 885-2001. 162 p.
- Greim, H., D. Bury, H. – J. Klimisch, M. Oeben-Negele et K. Ziegler-Skylakakis. 1998. « Toxicity of Aliphatic Amines : Structure-Activity Relationship ». *Chemosphere*, vol. 36, no. 2, p. 271-295.
- Heimbecher, Susan, Yung-Chi Lee, S. Esmail Tabibi et Samuel H. Yalkowsky. 1998. « Mechanism of Dansylation of the Polyamine Pentaazapentacosane. 5 HCl ». *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 160, p. 21-29.
- Institut National de Recherche et de Sécurité. 2004. *Amines par chromatographie liquide haute performance (amines primaires et secondaires)*. Métropol, Fiche 026.
- Institut de Recherche Robert-Sauvé en Santé et en Sécurité du Travail. 1998. *Analyse du diisocyanate d'hexaméthylène-1,6 (HDI) dans l'air sous forme aérosol*. Méthode 234-2. Cahier des méthodes analytiques. Montréal, QC.
- Kennedy, E. R., T. J. Fischbach, R. Song, P. M. Eller, S. A. Shulman. 1995. *Guidelines for Air Sampling and Analytical Method Development and Evaluation*. NIOSH Technical Report no. 95-117. Cincinnati, OH.

- Khalaf, H. et J. Steinert. 1996. « Determination of Secondary Amines as Highly Fluorescent Formamidines by High-Performance Liquid Chromatography ». *Analytica Chimica Acta*, vol. 334, p. 45-50.
- Lauwerys, Robert R. 1999. *Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles*. 4^e éd. Paris : Masson, 961 p.
- LePage, James N. et Ernest M. Rocha. 1983. « Liquid Chromatography with Postcolumn Reaction for Detection of Amines and Amino Acids ». *Analytical Chemistry*, vol. 55, p. 1360-1364.
- Lesage, J., G. Perrault, P. Durand. 1987. « Evaluation of Worker Exposure to Polycyclic Aromatic Hydrocarbons ». *American Industrial Hygiene Association Journal*, vol. 48, no. 9, p.753-759.
- Liu, Xin, Hong Wang, Shu-Cai Liang et Hua-Shan Zhang. 2001. « Determination of Primary and Secondary Aliphatic Amines by *N*-Hydroxysuccinimidyl 4,3,2'-naphthapyrone-4-acetate and Reversed-Phase High-Performance Liquid Chromatography ». *Analytica Chimica Acta*, vol. 441, p. 45-52.
- Lopez, Margarita Rodriguez, Maria José Gonzalez Alvarez, Arturo J. Miranda Ordieres et Paulino Tunon Blanco. 1996. « Determination of Dimethylamine in Groundwater by Liquid Chromatography and Precolumn Derivatization with 9-Fluorenylmethylchloroformate ». *Journal of Chromatography A*, vol. 721, p. 231-239.
- National Institute for Occupational Safety and Health, U.S. Department of Health and Human Services. 1994a. *Amines, Aromatic*. NIOSH Analytical Method 2002, Issue 2. NIOSH Manual of Analytical Methods. 4th ed, Methods A-Z and Supplements. Washington, DC.

National Institute for Occupational Safety and Health, U.S. Department of Health and Human Services. 1994b. *Aminoethanol Compounds I*. NIOSH Analytical Method 2007, Issue 2. NIOSH Manual of Analytical Methods. 4th ed, Methods A-Z and Supplements. Washington, DC.

National Institute for Occupational Safety and Health, U.S. Department of Health and Human Services. 1994c. *Amines, Aliphatic*. NIOSH Analytical Method 2010, Issue 2. NIOSH Manual of Analytical Methods. 4th ed, Methods A-Z and Supplements. Washington, DC.

National Institute for Occupational Safety and Health, U.S. Department of Health and Human Services. 1994d. *Aminoethanol Compounds II*. NIOSH Analytical Method 3509, Issue 2. NIOSH Manual of Analytical Methods. 4th ed, Methods A-Z and Supplements. Washington, DC.

Nishikawa, Yoshinori et Kazuhiro Kuwata. 1984. « Liquid Chromatographic Determination of Low Molecular Weight Aliphatic Amines in Air via Derivatization with 7-Chloro-4-nitro-2,1,3-benzoxadiazole ». *Analytical Chemistry*, vol. 56, p. 1790-1793.

Occupational Safety and Health Administration, U.S. Department of Labor. 1982a. *Dimethylamine*. OSHA Sampling and Analytical Method no. 34. [en ligne], www.osha.gov.

Occupational Safety and Health Administration, U.S. Department of Labor. 1982b. *Ethylamine*. OSHA Sampling and Analytical Method no. 36. [en ligne], www.osha.gov.

Occupational Safety and Health Administration, U.S. Department of Labor. 1982c. *Methylamine*. OSHA Sampling and Analytical Method no. 40. [en ligne], www.osha.gov.

Occupational Safety and Health Administration, U.S. Department of Labor. 1982d.
Diethylamine. OSHA Sampling and Analytical Method no. 41. [en ligne],
www.osha.gov.

Occupational Safety and Health Administration, U.S. Department of Labor. 1986.
Ethylenediamine (EDA), Diethylenetriamine (DETA), Triethylenetetramine (TETA). OSHA Sampling and Analytical Method no. 60. [en ligne],
www.osha.gov.

Occupational Safety and Health Administration, U.S. Department of Labor. 1987.
Diethanolamine. OSHA Sampling and Analytical Method no. PV2018.
[en ligne], www.osha.gov.

Occupational Safety and Health Administration, U.S. Department of Labor. 1988.
Ethanolamine. OSHA Sampling and Analytical Method no. PV2111. [en ligne],
www.osha.gov.

Occupational Safety and Health Administration, U.S. Department of Labor. 1991.
m-, o-, p-Phenylenediamine. OSHA Sampling and Analytical Method no. 87.
[en ligne], www.osha.gov.

Occupational Safety and Health Administration, U.S. Department of Labor. 1997.
Hydrazine. OSHA Sampling and Analytical Method no. 108. [en ligne],
www.osha.gov.

Occupational Safety and Health Administration, U.S. Department of Labor. 2003a.
Isopropylamine. OSHA Sampling and Analytical Method no. PV2126.
[en ligne], www.osha.gov.

Occupational Safety and Health Administration, U.S. Department of Labor. 2003b. *Aminoethylethanolamine*. OSHA Sampling and Analytical Method no. PV2116. [en ligne], www.osha.gov.

Occupational Safety and Health Administration, U.S. Department of Labor. 2003c. *1-Amino-2-propanol*. OSHA Sampling and Analytical Method no. PV2122. [en ligne], www.osha.gov.

Oprean, R., L. Roman et R. Sandulescu. 1996. « A Modified McLafferty Rearrangement in the Electron Impact Mass Spectra of Dansylated Amino-Acid Methyl Esters ». *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, vol. 14, p. 1031-1035.

Organisation internationale de normalisation. 1992. *Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement*. 1^{re} éd.. Genève. 91 p.

Ostiguy, Claude, Sylvain Tranchand, Jacques Lesage et Huu van Tra. 2003. *Développement exploratoire d'une approche pour l'évaluation des amines en milieu de travail et documentation des procédés industriels utilisant ces substances*. Institut de Recherche Robert-Sauvé en Santé et en Sécurité du Travail, Rapport de recherche R-338. Montréal. 44 p.

Pan, Lin, Michael Chong et Janusz Pawliszyn. 1997. « Determination of Amines in Air and Water Using Derivatization Combined with Solid-Phase Microextraction ». *Journal of Chromatography A*, vol. 773, p. 249-260.

Quirke, J. Martin E., Christopher L. Adams et Gary J. Van Berkel. 1994. « Chemical Derivatization for Electrospray Ionisation Mass Spectrometry. 1. Alkyl Halides, Phenols, Thiols, and Amines ». *Analytical Chemistry*, vol. 66, p. 1302-1315.

- Rando, R. J., H. G. Poovey. 1994. « Dichotomous Sampling of Vapor and Aerosols of Methylene-Bis-(Phenylisocyanate) [MDI] with an Annular Diffusional Denuder ». *American Industrial Hygiene Association Journal*, vol. 55, p. 716-721.
- Sahasrabuddhey, Bhushan, Archana Jain et Krishna K. Verma. 1999. « Determination of Ammonia and Aliphatic Amines in Environmental Aqueous Samples Utilizing Pre-Column Derivatization to their Phenylthioureas and High Performance Liquid Chromatography ». *Analyst*, vol. 124, p. 1017-1021.
- Santagati, N. A., E. Bousquet, A. Spadaro et G. Ronsisvalle. 2002. « Analysis of Aliphatic Amines in Air Samples by HPLC with Electrochemical Detection ». *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, vol. 29, p. 1105-1111.
- Streicher, R. P., E. R. Kennedy, C. D. Lorberau. 1994. « Strategies for the Simultaneous Collection of Vapours and Aerosols with Emphasis on Isocyanates Sampling ». *Analyst*, vol. 119, p. 89-97.
- Tranchand, Sylvain. 2002. « Développement d'une méthode pour la détermination globale des amines dans l'air du milieu de travail ». Mémoire de maîtrise, Montréal, Université du Québec à Montréal, 88 p.
- Verdù-Andrés, J., P. Campiñs-Falco et R. Herraez-Hernandez. 2001. « Determination of Aliphatic Amines in Water by Liquid Chromatography Using Solid-Phase Extraction Cartridges for Preconcentration and Derivatization ». *Analyst*, vol. 126, p. 1683-1688.